

FACULTE MIXTE DE MEDECINE & DE PHARMACIE DE LYON

Année 1967 - n° 85

LE TEST A L'ACETYLCHOLINE
CHEZ LES BRONCHITIQUES CHRONIQUES

--

T H E S E
présentée

A LA FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
DE LYON.

—

et soutenue publiquement le 22 mai 1967

—

pour obtenir

LE GRADE DE DOCTEUR EN MEDECINE

par

Monique KRIEGER

née le 9 juin 1938 à Paris XIVe

FACULTE MIXTE DE MEDECINE & DE PHARMACIE DE LYON

Année 1967 - n°

LE TEST A L'ACETYLCHOLINE
CHEZ LES BRONCHITIQUES CHRONIQUES

--

T H E S E
présentée

A LA FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
DE LYON.

et soutenue publiquement le 22 mai 1967

pour obtenir

LE GRADE DE DOCTEUR EN MEDECINE

par

Monique KRIEGER

née le 9 juin 1938 à Paris XIVe

FACULTE MIXTE DE MEDECINE
ET DE PHARMACIE DE LYON

PERSONNEL de la FACULTE

=====

Doyens Honoraires :

M. J. LEPINE - Membre de l'Institut
M. H. HERMANN - Correspondant de l'Institut

Doyen :

M. J.F. CIER

Assesseurs :

M. M. LEVRAT
M. J. DORCHE

Conseiller Administratif :

M. H. PRUVOST

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. PATEL - LEPINE - TRILLAT - GARIN - GATE
MARTIN - GABRIELLE - SANTY - DUCLOS -
GUILLEMINET - HERMANN - ROCHET - POLLOSSON
ENSELME - WERTHEIMER - SARROUY - BANSSINON -
DECHAUME - LACROIX.

PROFESSEURS

MM. J. CIBERT	Clinique urologique
P. PONTUS	Physique biologique (détaché à Beyrouth)
M. CHAMBON	Chimie organique et toxicologie
F. PAUPERT-RAVAULT	Clinique médicale B
R. FROMENT	Clinique et prophylaxie cardio-vasculaires
P. CROIZAT	Clinique médicale C
P. MALLET-GUY	Clinique chirurgicale A
L. REVOL	Pharmacie galénique
H. PIGEAUD	Clinique obstétricale

J. BOURRET	Médecine du Travail
M. LEVRAT	Clinique médicale A
R. SOHIER	Bactériologie - Virologie - Immunologie
G. NETIEN	Botanique et Cryptogamie
P. BERTRAND	Clinique chirurgicale C
A. BADINAND	Chimie analytique pharmaceutique
B. DREVON	Pharmacie chimique et Pharmacologie
L. ROCHE	Médecine légale et Déontologie
J. COUDERT	Parasitologie et Pathologie exotique
P. MOUNIER-KUHN	Clinique d'Oto-Rhino-Laryngologie et d'Audiophonologie
L. PAUFIQUE	Clinique Ophtalmologique
H. THIERS	Clinique de Dermatologie, Syphiligraphie et Allergologie
J. BRUN	Clinique de Pneumophtisiologie
J. CREYSSEL	Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique
M. DARGENT	Clinique carcinologique
M. BERGER (I)	Physique nucléaire appliquée à la Médecine
A. GUICHARD	Anatomie pathologique
P. GIRARD	Pathologie générale et expérimentale
M. GIRARD	Clinique médicale D
M. LATARJET	Anatomie
R. PEYCELON	Clinique chirurgicale B
A. VACHON	Pathologie médicale
P. GALY	Physio-pathologie des voies respiratoires
J. PAPILLON	Radiologie
M. JEUNE	Clinique médicale infantile et Hygiène du 1er âge.
A. GONIN	Thérapeutique
P. MONNET	Clinique médicale infantile B
J. CHATONNET	Physiologie B
P. GUINET	Clinique endocrinologique
H. COLLET (I)	Chimie générale et pharmaceutique
A. TRILLAT	Clinique de Chirurgie orthopédique
Ch. FREIDEL	Clinique stomatologique
J. MARION	Clinique de Chirurgie et d'Orthopédie infantiles
J. DORCHE	Matière médicale et Législation pharmaceutique
L. MANSUY (I)	Neurochirurgie
L. REVOL (I)	Hématologie
J. LECUIRE (I)	Neurochirurgie
H. LIARAS (I)	Clinique chirurgicale propédeutique
L. PERROT	Chimie
J.F. CIER	Physiologie A
J. PERRIN	Thérapeutique chirurgicale et Chirurgie opératoire
P. GOINARD (I)	Clinique thérapeutique chirurgicale et chirurgie expérimentale.

P. MICHAUD	Clinique de Chirurgie cardiaque
M. PONT (I)	Médecine générale
J. TRAEGER (I)	Pathologie métabolique et rénale
J. MATHIEU	Clinique gynécologique
G. FAUCON	Biologie médicale et Pharmacodynamie
A. BERTOYE	Clinique des Maladies infectieuses
G. VIGNON	Hydrologie thérapeutique, Climatologie et Ecologie sociale
D. VINCENT	Biochimie appliquée
A. CIER	Pharmacodynamie
L. COLOBERT	Chimie biologique et médicale
X.....	Pathologie chirurgicale
X.....	Clinique neuro-psychiatrique et d'Hygiène Mentale
X.....	Physiologie et Pathologie obstétricales
X.....	Hygiène et Action sanitaire et sociale
X.....	Histologie et Embryologie

PROFESSEURS SANS CHAIRE

MM. ROMAN	Parasitologie
FEROLDI	Anatomie pathologique
MORET	Physique biologique
ODDOUX	Botanique et Cryptogamie
de SOLLIERS	Chimie analytique
DESPIERRES	Médecine générale
GARIN	Parasitologie
TOLOT	Médecine du Travail
THIVOLET	Hygiène
MALLEIN	Chimie analytique
PINET	Electro-Radiologie
COLOMB	Dermatologie

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES TITULAIRES

MM. CREYSSEL R.	Chimie biologique
GUYOTAT	Neuro-psychiatrie
DESCOTES	Chirurgie générale
JOUVET	Pathologie expérimentale
PEYRIN	Physique biologique
TOMMASI	Anatomie pathologique
BUFFARD	Electro-radiologie
LEJEUNE	Médecine générale et thérapeutique

(I) Professeurs à titre personnel.

de MOURGUES Fr.

NAUSSAC

REBOUILLAT

ROMAGNY

DELAHAYE

DELEUZE

GIRAUD

MICHEL

FRANCOIS

MICHOULIER

LAMBERT

FRIES

GILLY

ROBERT

BOUCHET

BETHENOD

GERMAIN

KALB

LARBRE

SOUSTELLE

VIALA

VINCENT

GIROD

GRAS

COLIN

BERTRAND

MARET

VIALLIER-RAYNARD

CHOLLAT

FLEURETTE

FLANDROIS

MOREL

TERMET

FREDERICH

DAUDET

BRUNE

LOMBARO-PLATET

BOUVIER

FREYCON

LAPRAS

PELLET

DUQUESNEL

DEJOUR

MOULIN

PERRIN-FAYOLLE

PALIARD

MORGON

PAUPERT-RAVAULT M.

MOTIN

Stomatologie

Maladies infectieuses

Chirurgie générale

Pédiatrie

Médecine générale

Anesthésiologie

Electro-radiologie diagnostic et thérapeutique

Anesthésiologie

Pédiatrie et Puériculture

Chirurgie générale

Médecine générale

Médecine générale

Pédiatrie

Médecine générale

Anatomie

Pédiatrie

Immunologie, sérologie, hématologie

Pneumo-phtisiologie

Pédiatrie

Chirurgie générale

Médecine générale

Bactériologie, parasitologie, virologie

Histologie et Embryologie

Chimie biologique

Médecine légale

Chimie biologique

Chirurgie générale

Bactériologie

Electro-radiologie

Bactériologie

Physiologie

Hématologie

Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire

Pharmacologie

Chirurgie infantile

Médecine générale et Thérapeutique

Chirurgie générale

Rhumatologie

Pédiatrie

Neuro-chirurgie

Physiologie

Electroradiologie

Orthopédie et Traumatologie

Dermato-Vénérologie

Pneumo-phtisiologie

Médecine générale et Thérapeutique

O.R.L.

Ophtalmologie

Anesthésiologie

PASQUIER	Médecine générale et Thérapeutique
VAUZELLE	Anatomie pathologique
CZYBA	Histologie et Embryologie
CABANAC	Physiologie
TOURAINÉ	Pneumo-ptisiologie
BEL	Médecine générale et Thérapeutique
CHARVET	Gynécologie obstétrique
	Cancérologie
	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
BRAILLON	Anatomie et Chirurgie générale
VILLIERS	Chirurgie générale
LOUISOT	Chimie biologique et Chimie des Explorations fonctionnelles
COURJON	Neuro-Psychiatrie
MORNEX	Médecine générale

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES STAGIAIRES

MM. FAVRE-GILLY	Hématologie
RIFFAT	Hygiène
ROLLET	Pharmacie galénique
BIZOLLON	Physique

AGREGES EN EXERCICE

MM. BONAMOUR	Ophtalmologie
FRANCILLON	Chirurgie générale
NOTTER	Gynécologie obstétricale
de MOURGUES G.	Chirurgie générale
DUMONT Martial	Obstétrique
SCHOTT	Neuro-psychiatrie
DEVIC	Médecine générale
SAUBIER	Chirurgie générale
DURAND	Urologie
HUGONNIER	Ophtalmologie
ALLEGRE	Neuro-chirurgie
GARDE	Médecine générale
FAYSSE	Orthopédie
GAILLARD	Oto-rhino-laryngologie
PERRIN A.	Médecine générale
NORMAND	Médecine générale
MOUNIER-KUHN A.	Chirurgie générale
CHASSARD	Electro-radiologie

GARMIER
DUMAS
SCHNEPP
NOEL

Obstétrique
Stomatologie
Orthopédie
Médecine générale

Examineurs de la Thèse :

- Président : M. le Professeur GALLY.

- Assesseurs : MM. DESPIERRES
 TOLOT
 BRUNE.

oOo

A mes parents

En **re**connaissance de toute la bonté dont
ils m'entourent et de tout l'amour qu'ils
me donnent.

~~En~~ témoignage de mon affection.

A Monsieur le Professeur P. GALY.

Professeur à la Faculté

Médecin des Hôpitaux.

Qui m'a fait l'honneur d'accepter la
présidence de cette thèse.

Je le remercie d'avoir bien voulu
juger ce travail.

A Monsieur le Professeur R. KOURILSKY.

Professeur de Clinique à la Faculté

Médecin de l'Hôpital Saint-Antoine.

Membre de l'Académie de Médecine.

Officier de la Légion d'Honneur.

Qui m'a accueillie il y a trois
ans dans son service.

En témoignage de ma respectueuse
gratitude.

A Mademoiselle le Docteur D. BRILLE

Assistant de Biologie

Chef du Laboratoire d'Exploration fonctionnelle
pulmonaire de la clinique médicale de l'Hôpital
Saint-Antoine.

Directeur de Recherches (I.N.S.E.R.M.)

A qui je dois tant pour l'enseignement
prodigué dans son Laboratoire.

Qui m'a proposé le sujet de cette
thèse et m'a aidée tout au long de
son élaboration.

En témoignage de ma très vive grati-
tude.

A Madame le Docteur S. KOURILSKY.

Médecin-Assistant des Hôpitaux

Qui m'a, en toutes circonstances, aidée
et conseillée avec la plus grande bien-
veillance.

En témoignage de mon admiration et de ma
profonde reconnaissance.

A Mademoiselle le Docteur C. HATZFELD.

Chef-Adjoint du Laboratoire d'Exploration fonctionnelle pulmonaire de la clinique médicale de l'hôpital Saint-Antoine.

Maître de recherches (I.N.S.E.R.M.)

Dont l'aide constante et les conseils amicaux me sont très précieux.

A tous mes amis du Laboratoire.

A tous ceux qui m'ont aidée dans ce travail.

Tout particulièrement : Madame LE LAY

Madame BRIX.

I N T R O D U C T I O N

HISTORIQUE

VILLARET, en 1932, puis PASTEUR VALERY RADOT, Justin BESANCON, utilisent pour la première fois l'acétyl β méthylcholine chez l'homme et constatent que tous les asthmatiques qui ont reçu une injection de 2 à 4 cg. de ce produit présentent une crise typique qui cède après injection d'atropine et que les sujets normaux ne réagissent pratiquement pas. Une réaction apparaît cependant chez les convalescents de pneumonie aiguë. Par suite, grâce aux progrès de l'aérosologie, les bronchoconstricteurs sont utilisés par inhalation.

TIFFENEAU, en 1945, montre que, par voie d'aérosols, l'acétyl-choline n'exerce qu'une action broncho-constrictrice sans phénomène cardio-vasculaire, car dès sa résorption elle est détruite par désacétylation cholinestérasique. Il cherche à mesurer cette action en étudiant les modifications de la capacité vitale, puis du volume maximal expiré en une seconde (V.E.M.S.), test qu'il décrit et dont il montre l'intérêt.

Puis, en 1948, avec DRUTEL, il étudie l'action de ces aérosols chez les asthmatiques.

Depuis cette date, de nombreux auteurs, tant en France qu'à l'étranger ont utilisé le test de provocation à l'acétylcholine, confirmant les résultats de TIFFENEAU, en utilisant des tests qualitatifs ou dosés. Nous envisagerons ces différents travaux ultérieurement.

Il est apparu rapidement que ce test n'était peut-être pas totalement spécifique de la maladie asthmatique. En effet, de nombreux malades respiratoires, bronchitiques chroniques, tuberculeux, pneumoniotiques, et même des sujets présumés sains, présentaient une hyper-réactivité acétyl-cholinique.

PHARMACOLOGIE

Les substances broncho-constrictrices agissent sur le muscle lisse des voies bronchiques périphériques, mais le mode d'action est encore mal connu.

BUT DU TRAVAIL

Ce travail a été effectué dans le laboratoire d'exploration fonctionnelle pulmonaire (D. BRILLE), du service du Professeur KOURILSKY.

Les travaux antérieurs entrepris dans ce laboratoire ont montré la fréquence de l'hyper-excitabilité bronchique des malades bronchitiques chroniques. Le test à l'acétylcholine utilisé étant d'abord qualitatif, puis quantitatif, mais avec une première dose paraissant un peu élevée (150 microgrammes), ce travail a été entrepris à partir d'un test plus sensible, avec des doses plus faibles, dans le but de rechercher si l'hyper-réactivité des malades bronchitiques pouvait être rattachés à certains facteurs étiologiques.

C H A P I T R E I

- METHODES. CLASSIFICATION DES DOSSIERS -

Nous envisagerons successivement dans ce chapitre :

I - LES METHODES

A - La technique de l'épreuve à l'acétylcholine utilisée
(technique employée depuis 1964 dans le laboratoire).

B - Le questionnaire standard auquel ont répondu les malades.

II - LES CRITERES SUR LESQUELS REPOSENT LE CHOIX ET LA CLASSIFI-
CATION DES DOSSIERS.

I - LES METHODES

A - Techniques de l'épreuve à l'acétylcholine

I - Appareillage

Le compresseur utilisé a une pression de service de 800 g./cm^2 , un débit gazeux moyen de 14 litres/minute, un débit de dispersat (solution aqueuse) de 14 mg./minute. Le poids moyen de phase aqueuse débitée par litre d'aérosol est de 15.000 meg./li-tre.

Les flocons aérosoliseurs sont au nombre de trois. Chaque flacon est étiqueté et renferme toujours la même concentration de solution d'acétylcholine : solution au 1/10 ; 1/100 ; 1/1.000. Ces flacons donnent des débits sensiblement identiques.

L'aérosol d'acétylcholine de concentration connue est dispersé dans une cloche gazométrique de 8 litres. Cette cloche est étalonnée et le sujet branché aspire un volume connu d'air, donc une dose connue d'acétylcholine. Un robinet à trois voies permet l'expiration à l'extérieur du circuit, sans qu'il soit nécessaire de débrancher le sujet. Un tel système évite une contamination de l'air de la cloche par erreur d'exécution.

L'appareil utilisé est donc simple et d'un maniement facile. Il réclame cependant des contrôles et en particulier il est nécessaire **d'étalonner** et de contrôler périodiquement le poids moyen de phase aqueuse débitée par litre d'aérosol pour chaque flacon aérosoliseur. Ceci a été vérifié au début de ce travail. La méthode la plus simple consiste à procéder à des remplissages successifs de la cloche, que l'on vide à travers un débitmètre. Le poids moyen est calculé après les pesées du flacon générateur d'aérosol. Trois pesées au moins, sont faites ; on s'assure de leur exactitude en reportant les résultats sur un papier millimétré.

Par exemple : Flacon contenant la solution au I/IO

Volume débité	Poids du flacon
0	269,635 g.
50 litres	268,8415 g.
100 litres	267,310 g.

Ces trois points se trouvent sur une même ligne droite et le calcul donne un poids moyen de phase aqueuse débitée par litre d'aérosol de 15.400 mcg./litre.

2 - Solutions d'acétylcholine

Elles sont préparées tous les 2 jours, en partant du chlorhydrate d'acétylcholine en poudre. Trois solutions sont utilisées :

- solution au I/IO (1 g. de poudre : 5 cc. d'eau distillée
5 cc. d'Hexanium)
- solution au I/100 (1 cc. de la solution au I/IO : 9 cc.
d'eau distillée)
- solution au I/1.000 (1 cc. de la solution au I/100 :
9 cc. d'eau distillée).

La solution au I/1.000 renferme donc moins d'Hexanium que celle au I/IO ; la prise des faibles doses n'entraîne qu'exceptionnellement des quintes de toux, qui n'apparaissent qu'aux doses élevées.

Les flacons sont toujours lavés et séchés soigneusement avant la préparation de la solution, pour éviter le dépôt de cristaux d'acétylcholine dans les conduits d'arrivée d'air. Il

convient de se méfier des préparations d'acétylcholine destinées à l'usage thérapeutique, dont la substance de support (par exemple un Diéthylène-**glycol**) peut se révéler suffisamment visqueuse pour diminuer de façon très importante le débit en solution concentrée.

3 - Epreuve proprement dite

Elle est toujours précédée d'un spirogramme qui comprend au moins quatre capacités vitales et quatre volumes expiratoires maximum seconde, parfois davantage si le sujet n'est pas coopérant. Ces épreuves doivent en effet être jugées satisfaisantes pour autoriser le test à l'acétylcholine, en particulier le V.E.M.S., qui est utilisé comme test de référence. Il doit être donné sans brusquerie, mais le début de l'expiration doit être franc. Surtout, il doit être reproductible et la même valeur doit être retrouvée sur plusieurs tests.

Nous utilisons les valeurs théoriques publiées par la C.E.C.A. (Aide-Mémoire pour la pratique de l'examen de la fonction ventilatoire par la spiropgraphie. Haute Autorité de la Communauté Européenne du Charbon et de l'Acier - Luxembourg 1961), les valeurs retenues pour les femmes étant celles des hommes de même âge et de même taille diminuées de 10 p. 100. D'autre part, la température du spiropgraphe est notée à plusieurs reprises et un coefficient permet de rapporter ces chiffres à 37°.

L'épreuve débute par la plus petite dose d'acétylcholine, soit 15 microgrammes ; les doses sont ensuite 30 mcg., 60 mcg., 150 mcg., 300 mcg., 600 mcg., 1.200 mcg., 6.000 mcg. Le volume inhalé varie de 0,800 à 4 litres.

	Solution au 1/1.000			Solution au 1/100			Solution au 1/10	
Dose d'acétylcholine	15mcg	30mcg	60mcg	150mcg	300mcg	600mcg	1.200mcg	6000mcg
Volume inhalé	1 l.	2 l.	4 l.	1 l.	2 l.	4 l.	0,800l	4 l.

Si les doses de 15 mcg., 150 mcg., et à fortiori 1.200 mcg. nécessitent le plus souvent une seule inspiration, la prise de 30 mcg. ou 300 mcg. peut réclamer un ou plusieurs mouvements respiratoires suivant les possibilités du sujet. La prise de 60 mcg., 600 mcg. et 6.000 mcg. demande presque toujours plusieurs expirations, mais leur nombre peut varier, allant de 2 à 5 ou 6 ; la même dose est donc inhalée différemment suivant les sujets. Nous reviendrons sur ce point.

Théoriquement, trois minutes au moins séparent chaque prise d'acétylcholine et la cloche est rechargée pour chaque dose afin d'éviter la sédimentation des particules.

Après chaque dose, le V.E.M.S. est enregistré, parfois à plusieurs reprises, s'il n'est pas jugé satisfaisant. L'épreuve est dite positive lorsque le V.E.M.S. est diminué d'au moins 10 p. cent par rapport à sa valeur initiale, quelle que soit cette valeur par rapport au chiffre théorique. Le plus souvent, la dose supérieure d'acétylcholine est alors administrée, mais ce contrôle n'est pas toujours possible pour différentes raisons (gêne importante accusée par le malade, toux parfois pénible ou qui ne permet pas d'obtenir un V.E.M.S. correct, chute trop importante du V.E.M.S., en particulier si la valeur de référence est elle-même très faible). Nous n'avons jamais eu d'accident au cours de l'épreuve.

B - Le questionnaire.

Le questionnaire utilisé a été établi en 1962 par le groupe de travail sur la bronchite et l'emphysème de la Haute Autorité de la Communauté Européenne du Charbon et de l'Acier, d'après le questionnaire anglais du Medical Research Council (1960).

Il comprend 55 questions, certaines étant elles-mêmes subdivisées, relatives à :

- la toux et l'expectoration, leur fréquence, leur horaire, l'influence des saisons et la date de début de leur apparition :

- la dyspnée - de décubitus et d'effort - celle-ci comprenant quatre intensités différentes ;

- les sifflements intra-thoraciques et les crises de dyspnée paroxystique ;

- la rhinorrhée ;

- les épisodes broncho-pulmonaires antérieurs, tuberculeux ou non tuberculeux, leur importance, leur durée et la date de survenue ;

- les antécédents cardiaques ;

- les antécédents allergiques familiaux ou personnels : asthme, rhume des foins, eczéma ;

- la consommation de tabac journalière chiffrée en grammes, permettant de connaître la consommation actuelle et de calculer approximativement la consommation totale puisque sont notés l'âge à partir duquel le sujet a commencé à fumer et les fluctuations éventuelles de la consommation ;

- les antécédents professionnels et résidentiels, en particulier l'exposition aux poussières (travail dans les mines, carrières, fonderies, poteries, perceurs de tunnels...) et aux vapeurs chimiques et aux gaz irritants ;

Les réponses à ces questions sont, dans tous les cas :

"oui", "non" ou "imprécis". Cette dernière réponse doit être entendue comme "impossible à préciser malgré quelques claires explications complémentaires" et doit être exceptionnelle.

II - DOSSIERS EXAMINES. CRITERES DE SELECTION. CLASSIFICATION DES DOSSIERS RETENUS.

A - Dossiers examinés

Nous avons revu 926 dossiers appartenant aux malades - hospitalisés ou non - qui ont eu une exploration fonctionnelle respiratoire dans le laboratoire, du 10 novembre 1964 (date à partir de laquelle le test dosé a été pratiqué couramment) au 1er février 1966.

Pour être retenus, les dossiers devraient :

- avoir un spirogramme et une épreuve à l'acétylcholine satisfaisants techniquement,
- comporter un questionnaire correct.

1 - Le spirogramme et l'épreuve à l'acétylcholine ont été examinés pour chaque malade et seules ont été retenues les épreuves correctes : V.E.M.S. de référence bien donné, valeurs du V.E.M.S. progressivement décroissantes au cours de l'épreuve.

2 - Le questionnaire

Deux points précis ont permis d'une part de garder ou rejeter le dossier, d'autre part de le classer :

- l'existence ou non de toux avec expectoration, quelle que soit son importance, au moins 3 mois par an depuis au moins 2 ans ;
- l'existence ou non de "crises d'étouffement au repos avec des sifflements dans la poitrine".

Tous les malades ayant répondu de façon imprécise à ces deux questions ont été éliminés.

Dossiers rejetés

Nous avons ainsi été conduits à rejeter 608 dossiers :

- 159 n'avaient pas d'interrogatoire
- 45 comportaient des réponses imprécises aux deux questions principales ;

- 47 avaient un spirogramme ou une épreuve à l'acétylcholine incorrects ;

- 357 n'avaient pas eu d'épreuve à l'acétylcholine. Parmi ceux-ci, 202 (soit 56 p. cent) avaient un V.E.M.S. de base égal ou inférieur à 1 litre. Jusqu'en novembre 1965, le test n'était pas pratiqué chez ces malades, de crainte de majorer une dyspnée parfois importante. A partir de cette date, il a été fait quelques tests chez des sujets ayant un V.E.M.S. inférieur à 1 litre, principalement chez les bronchitiques, et aucun incident n'est survenu.

- Les 155 autres sujets n'ont pas eu de test pour des raisons diverses : état de mal asthmatique récent, enfants, sujets peu coopérants ou fatigués.

En définitive, 318 dossiers ont été retenus.

B - Classification des dossiers retenus

Nous parlerons dans ce travail de "bronchite" et "asthme". Ces termes désigneront non pas une maladie comme l'entendent certains auteurs, mais simplement un groupement de symptômes.

La classification est uniquement basée sur le questionnaire. Nous avons ainsi obtenu 7 groupes :

- Groupe a (42 sujets)

"asthme" pur isolé ou dyspnée paroxystique sans expectoration chronique ni pathologie pulmonaire ou cardiaque associée.

- Groupe b (50 sujets)

"bronchite chronique" isolée ou toux avec expectoration au moins 3 mois par an depuis au moins 2 ans, sans dyspnée paroxystique ni pathologie pulmonaire ou cardiaque associée.

- Groupe a' (8 sujets)

"asthme" sans "bronchite", mais associé à une pathologie

- Groupe b' (47 sujets)

"bronchite chronique" sans "asthme", mais avec une pathologie pulmonaire ou cardiaque.

- Groupe a + b (38 sujets)

"asthme" et "bronchite chronique", sans autre pathologie ("l'asthme" pouvant être antérieur ou postérieur à la "bronchite").

- Groupe a' + b' (17 sujets)

"asthme", "bronchite" et autre pathologie pulmonaire ou cardiaque.

- Groupe "divers" ou D (116 sujets) toute pathologie sans "asthme ni bronchite".

Les groupes a' et a' + b' (25 sujets) ont été secondairement éliminés car leurs effectifs ont été jugés insuffisants pour pouvoir être comparés aux autres groupes.

Il faut noter d'autre part que certains dilatés bronchiques font probablement partie du groupe b alors qu'il devaient entrer dans le groupe b', la bronchographie n'ayant pas été pratiquée au moment de l'examen fonctionnel respiratoire. Nous reviendrons ultérieurement sur ce point.

Les doses seuil d'acétylcholine se répartissent ainsi :

dose seuil (mcg.) groupe	15	30	60	150	300	600	1.200	6.000	Sujets néga- tifs à 6.000	Total
a	9	5	10	6	6	2	1	3	0	42
b	7	3	5	6	5	7	2	10	5	50
b'	5	2	4	3	4	8	8	7	6	47
a + b	5	9	6	6	5	4	2	1	0	38

Il nous a semblé difficile de tirer partie de ce tableau, les effectifs de chaque case étant trop petits. Nous avons donc cherché à opérer des groupements tels qu'ils réduisent le nombre des catégories.

a - En groupant les doses seuils, pour n'étudier que les sujets ayant :

- une forte réaction (positivité à 15, 30 ou 60 mcg.)
- une réaction moyenne (positivité à 150, 300, 600 mcg.)

une faible réaction ou une absence de réaction (positivité à 1.200 ou 6.000 mcg., négativité à 6.000 mcg.).

Cette division peut sembler arbitraire, mais elle nous a paru la plus satisfaisante. En effet, le nombre des sujets est ainsi suffisant pour permettre des comparaisons statistiques.

D'autre part, cette division permet une comparaison avec un travail antérieur effectué dans le laboratoire, dans lequel la dose minima d'aérosol était de 150 microgrammes. Il n'est peut-être pas logique cependant de classer dans le même groupe les sujets positifs à 1.200 et 6.000 microgrammes et les sujets ne réagissant pas.

b - A partir de ce classement de seuil, nous avons tenté de grouper davantage des sujets en nous occupant des diagnostics.

Le test χ^2 , effectué sur les cinq populations a, b, b', a + b et D, étant très significatif, et le groupe a + b paraissant ressembler au groupe a, nous avons cherché s'il était possible d'unir tous les asthmatiques et tous les bronchitiques, c'est-à-dire a avec a + b et b avec b' :

* Ce test a été le plus fréquemment utilisé au cours de ce travail et nous avons appliqué la correction de Yates lorsque les effectifs étaient insuffisants. La différence a été jugée significative lorsque le risque d'erreur était égal ou inférieur à 5 %.

dose seuil groupe	I5 - 60 mcg.	I50 - 600 mcg.	I200-6000 mcg.
a	24	I4	4
a + b	20	I5	3
Dose seuil groupe	I5 - 60 mcg.	I50 - 600 mcg.	≥ I200 - négatifs
b	I5	I8	I7
b'	II	I5	2I

Ces 2 tests ne montrent pas de différence significative, a et a + b d'une part, b et b' d'autre part, ne diffèrent donc pas significativement quant aux doses seuil d'acétylcholine et on peut admettre qu'il soit possible de les étudier ensemble :

a et a + b devenant A

b et b' devenant B.

Les trois groupes ainsi formés, A, B et D diffèrent significativement quant aux doses seuil d'acétylcholine.

dose seuil groupe	15 - 60 mcg.	150 - 600 mcg.	≥ 1200 mcg.- négatifs
A	44	29	7
B	26	33	38

Différence significative ($\alpha < 0,001$)

dose seuil groupe	15 - 60 mcg.	150 - 600 mcg.	≥ 1200 mcg.- négatifs
B	26	33	38
D	13	24	79

différence significative ($\alpha < 0,001$)

Les groupes A et D n'ont pas été comparés statistiquement, leur différence étant évidente.

En définitive :

Les sujets retenus se répartissent en 3 groupes :

- Groupe A - 80 malades

"asthmatiques" avec ou sans "bronchite" associée et sans autre pathologie pulmonaire ou cardiaque.

- Groupe B - 97 malades

"bronchitiques" sans "asthme", avec ou sans pathologie pulmonaire ou cardiaque.

- Groupe D - 116 malades

toute pathologie, sans "asthme" ni "bronchite".

Ce test à l'Acétylcholine a également été fait chez 15 sujets jeunes (entre 18 et 35 ans), qui avaient des valeurs spiromographiques normales et ne présentaient aucune pathologie. Aucun d'entre eux n'a réagi à 6.000 mcg.

CH A P I T R E I I

- Résultats -

Nous envisagerons successivement :

I - Les résultats d'ensemble.

II - Les résultats dans le groupe des bronchitiques (B)

III - Par comparaison, les résultats :

- dans le groupe des asthmatiques (A)

- dans le groupe des "divers" (D)

oOo

I - RESULTATS D'ENSEMBLE

A - Présentation des 3 groupes

Avant d'étudier chacun des groupes précédemment définis, nous envisagerons rapidement certains points permettant de situer ces 3 populations

Tableau I :

	A	B	D	TOTAUX
Nombre de sujets	80	97	116	293
Femmes	32 (40 %)	10 (10,3 %)	31 (26,7 %)	73 (25 %)
Hommes	48 (60 %)	87 (89,7 %)	85 (73,3 %)	220 (75 %)
Malades hospitalisés au moment de l'examen	33 (37,5 %)	51 (52,6 %)	66 (57 %)	150 (51 %)
Age moyen (écart type)	48,3 ans (14,6)	58,5 ans (9,9)	48 ans (14,5)	
Allergiques ou des- cendants d'allér- giques	59 (74 %)	45 (46,4 %)	38 (32,8 %)	142 (49 %)
Tabac consommation totale moyenne des hommes	180 Kg.	275 Kg.	150 Kg.	
sujets n'a- <u>hommes</u> yant jamais fumé	9 (18,5 %)	4 (4,6 %)	22 (26 %)	
<u>femmes</u>	28 (87,5 %)	10 (100 %)	14 (45 %)	
V.E.M.S. diminution moyenne par rapport aux valeurs théori- ques.	- 34,3 %	- 38,4 %	- 25,2 %	

I - Recrutement

Le nombre des malades qui étaient hospitalisés au moment de leur examen fonctionnel respiratoire est un peu différent dans chaque groupe :

- Il est en effet plus faible chez les asthmatiques. Si l'on excepte quelques cas sociaux, on peut penser que les sujets hospitalisés pour asthme le sont en général pour une crise particulièrement aiguë. Or, le test à l'acétylcholine n'a pas été pratiqué si le trouble de fond était trop important, ou si le malade avait été hospitalisé pour un état de mal. Les 37,5 p. cent de sujets asthmatiques hospitalisés ont donc un asthme sévère mais non gravissime au moment de l'examen fonctionnel respiratoire. Par contre, les patients vus en ambulatoire représentent différents stades évolutifs. On peut admettre que la population A représente à peu près tous les degrés de gravité de la maladie asthmatique, depuis la crise unique jusqu'à l'asthme invétéré associé ou non à une expectoration chronique :

- Plus de la moitié des bronchitiques étaient hospitalisés. Les remarques faites précédemment sur les motifs d'hospitalisation restent valables, bien que le nombre de sujets hospitalisés pour des raisons sociales soit peut-être plus important dans ce groupe. Cette population représente donc également tous les stades de la bronchite : importance et ancienneté de la bronchorrhée et de la dyspnée d'effort, gravité et fréquence des surinfections, exception faite des grands insuffisants respiratoires ;

- Il n'est pas étonnant que le groupe des "divers" comprenne une forte majorité de sujets hospitalisés. En effet, cette population comporte des cancers pulmonaires, des épanchements pleuraux, des pneumopathies aiguës, des images parenchymateuses d'étiologie variée, des cardiaques, toutes pathologies qui nécessitent le plus souvent une hospitalisation.

2 - Sexe

Les femmes sont, dans les trois groupes, moins nombreuses que les hommes.

La proportion n'est pas très inégale chez les asthmatiques mais l'est fortement dans les deux autres groupes. Les femmes bronchorrhéiques sont particulièrement peu nombreuses (10,3 p. cent),

ce qui n'est pas surprenant, la bronchite chronique étant beaucoup plus fréquente chez les hommes. Il semble normal également que le nombre de femmes sont moins élevé dans le groupe des "divers" (26,7 p. cent), la majorité des pathologies de ce groupe étant plus fréquente dans la population masculine.

3 - Age

L'âge moyen des sujets des groupes A (48,5 ans) et D (48 ans) est identique. Ces deux populations sont même tout-à-fait comparables, puisque l'écart type est le même (14,5).

Par contre, les bronchorrhéiques sont plus âgés (58,5 ans) en moyenne et l'âge de ces malades est moins dispersé (écart type = 9,9), que celui de deux groupes A et D. Ce fait semble également normal, la bronchite chronique étant plus fréquente à partir de la cinquantaine.

4 - Antécédents allergiques personnels ou familiaux

La fréquence des antécédents allergiques autres que l'asthme (eczéma, urticaire, rhume des foins), chez les asthmatiques. (74 p. cent) est banale. Ces antécédents sont retrouvés chez 46,5 p. cent des "bronchitiques" et 32,8 p. cent des "divers". Si cette fréquence est généralement admise chez les bronchitiques, elle paraît particulièrement élevée chez les malades divers.

5 - Tabac

La consommation totale de chaque sujet a été calculée rétrospectivement d'après l'interrogatoire, compte tenu de la consommation quotidienne, de ses éventuelles fluctuations et de la date de début du tabagisme. Les chiffres **représentant** cette consommation sont probablement très approximatifs, car il semble difficile, voire impossible, de la connaître exactement.

Les femmes **fumant** beaucoup moins que les hommes, seule la consommation totale moyenne des hommes a été calculée.

Il semble que les bronchitiques soient de plus grands fumeurs. Les hommes bronchitiques n'ayant jamais fumé sont rares (4,6 p. cent), mais les 10 femmes présentant cette pathologie n'ont jamais fumé.

Il faut encore remarquer que, sur les 37 sujets du groupe A n'ayant jamais fumé, 27 appartiennent au sous-groupe a, c'est-à-dire sont des "asthmatiques" purs sans "bronchite" et, en particulier, 8 hommes sur les 9 n'ayant jamais fumé font partie de ce sous-groupe a. La consommation totale moyenne des hommes "asthmatiques" purs (a) paraît un peu inférieure (115 Kg.) à celle des hommes asthmatiques et bronchitiques (a + b 230 Kg.)

6 - V.E.M.S.

Il n'est pas possible de comparer les valeurs du V.E.M.S. puisque les sujets examinés sont de sexe, de taille et d'âge différents. Ce facteur est analysé en utilisant, non pas sa valeur réelle, mais sa diminution en pourcentage par rapport aux valeurs théoriques.

Cette diminution est en moyenne peu différente dans les groupes A (- 34,3 %) et B (- 38,4 %), un peu inférieure dans le groupe D (- 25,2 %).

Ces chiffres reflètent en réalité deux troubles différents. Dans les groupes A et B, la réduction du V.E.M.S. est, dans la grande majorité des cas, le témoin d'un trouble ventilatoire obstructif, alors que dans le groupe D, cette diminution est souvent secondaire à un trouble ventilatoire restrictif, le rapport V.E.M.S./C.V. étant normal.

B - Seuils de réaction

Tableau 2 :

Doses seuil non groupées

Nombre de sujets	Doses seuil d'acétyl- choline (mcg.)	15	30	60	150	300	600	1200	6000	S.N. à 6000	TOT.
A		14 17,5%	14 17,5%	16 20%	12 15%	11 14%	6 7,5%	3 3,5%	4 5%	0	80
B		12 12,5%	5 5,1%	9 9,3%	9 9,3%	9 9,3%	15 15,5%	10 10,3%	17 17,5%	11 11,2%	97
D		4 3,4%	3 2,6%	6 5,2%	6 5,2%	8 6,9%	10 8,7%	19 16,5%	17 14,5%	43 37%	116

Nombre de sujets en %

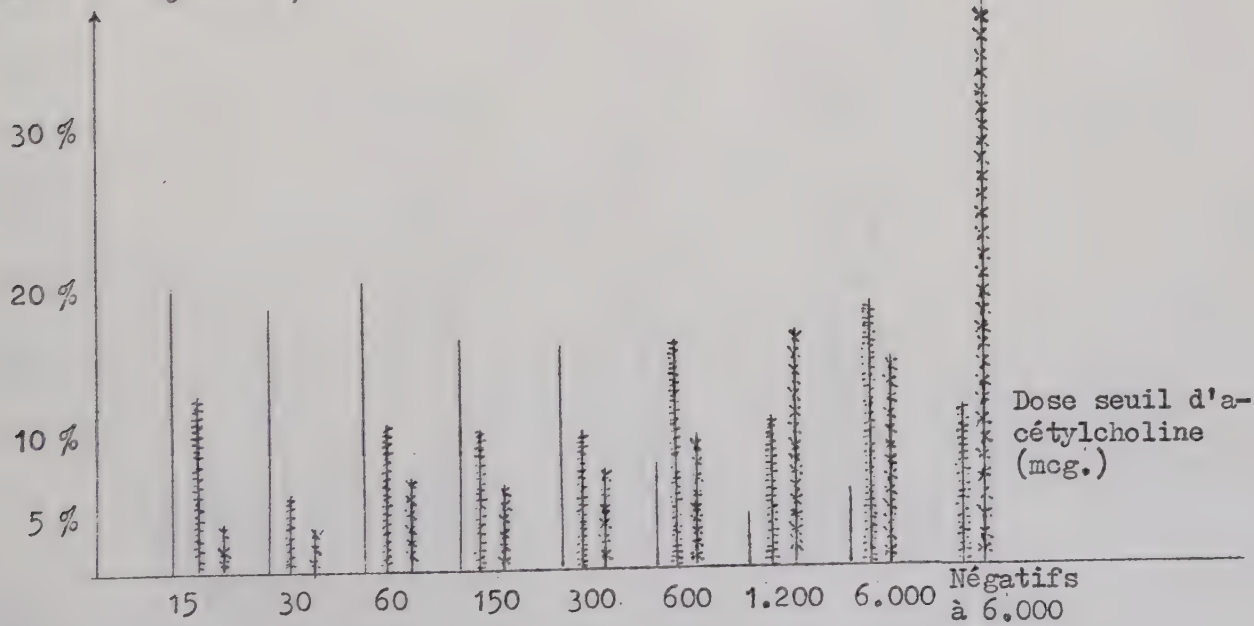
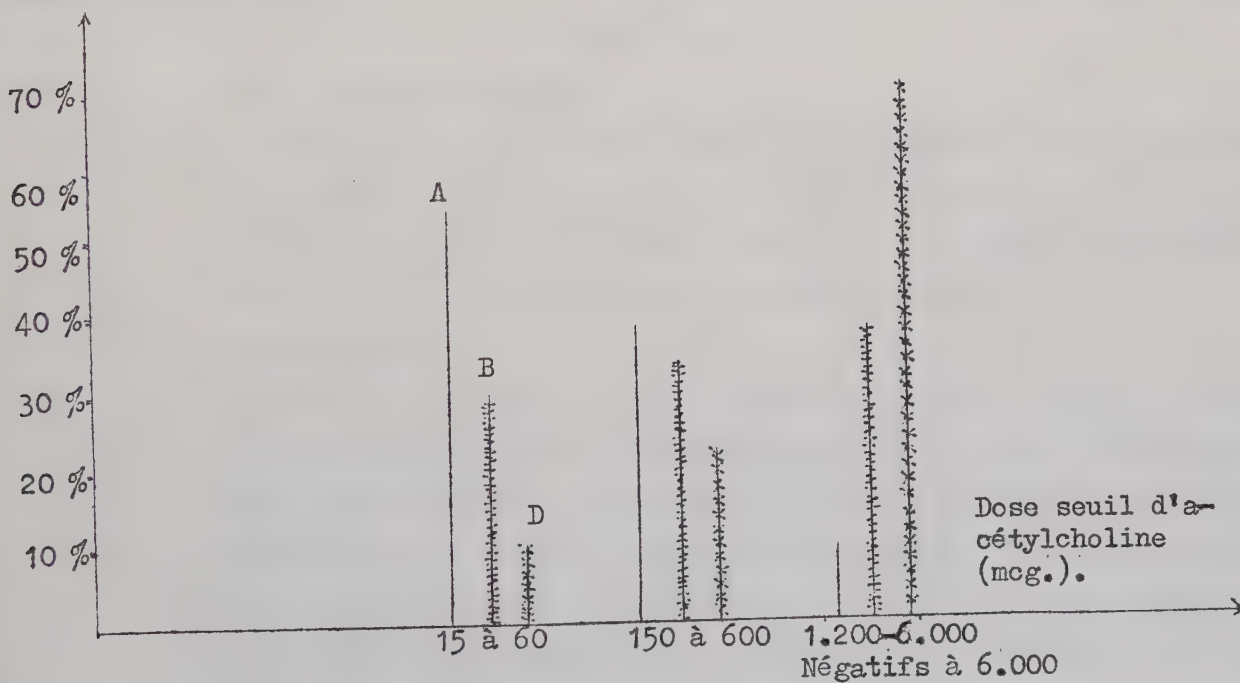


Tableau 3 :

Doses seuil groupées

Nombre de sujets \ Doses seuil d'acétylcholine (mcg.)	15 à 60	150 à 600	1.200 - 6.000 négatifs à 6.000	TOTAUX
A	44 55 %	29 36,5 %	7 8,5 %	80
B	26 26,9 %	33 34,1 %	38 39 %	97
D	13 11,2 %	24 20,8 %	79 69 %	116

Nombre de sujets en %



Les seuils de réaction paraissent d'emblée bien différents dans les trois groupes :

- tous les "asthmatiques" ont un test positif et 91,3 p. cent réagissent aux doses comprises entre 15 et 600 mcg
- II "bronchitiques" (soit 11,3 p. cent) restent négatifs à 6.000 mcg. et les sujets positifs se répartissent à peu près également suivant les doses seuil ;
- les malades du groupe D sont rarement positifs aux premières doses, beaucoup restent négatifs à 6.000 mcg. (43, soit 37 p. cent), ou ne réagissent qu'aux doses élevées de 1.200 et 6.000 mcg.

En définitive :

Les trois groupes A, B, et D paraissent bien différents :

- les "asthmatiques"

comprennent à peu près autant de femmes que d'hommes, ont en moyenne moins de 50 ans, fument modérément, ont en moyenne un V.E.M.S. diminué de 34 %, réagissent rapidement au test à l'acétylcholine.

- Les "bronchitiques"

comprennent essentiellement des hommes, sont en moyenne plus âgés, fument beaucoup, ont en moyenne un V.E.M.S. diminué de 38 % se répartissent à peu près également suivant les doses seuil d'acétylcholine.

- Les "divers"

comprennent plus d'hommes que de femmes, ont en moyenne le même âge que les asthmatiques, ont assez rarement des antécédents allergiques, fument modérément, ont en moyenne un V.E.M.S. moins diminué que les "asthmatiques" et "bronchitiques", réagissent le plus souvent aux doses élevées d'acétylcholine ou restent négatifs à 6.000 mcg.

II - RESULTATS CHEZ LES "BRONCHITIQUES CHRONIQUES" (Groupe B).

Nous examinerons successivement l'âge, l'ancienneté de l'expectoration, les antécédents allergiques, le tabagisme et la réduction du V.E.M.S. en fonction de la dose seuil d'acétylcholine en cherchant s'il est possible de mettre en évidence une liaison entre cette dose seuil et ces différents facteurs. Ceux-ci sont figurés dans le tableau suivant :

Tableau 4 :

	I5 - 60 mcg.	I50 - 600 mcg	I.200-6.000 mcg négatifs à 6000
Age moyen	59 ans (27 ans à 71ans	59,7 ans (44ans à 71ans	57 ans (25ans à 71ans
Ancienneté de l'expectoration	I5,4 ans	22,6 ans	20 ans
Sujets ayant des an- técédents allergi- ques	I2	I3	20
Tabac. Consommation totale moy. des hommes.	3I2 Kg.	309 Kg.	2II Kg.
V.E.M.S. réduction (écart type)	- 5I,7 % (I4,8)	- 37,7 % (I9)	- 29,8 % (I8,9)
Nombre de sujets	26	33	38

I - Etude du degré d'hyperexcitabilité broncho-motrice en fonction de l'âge.

Nous voyons que les âges diffèrent relativement peu suivant les doses seuil d'acétylcholine.

2 - Etude du degré d'hyperexcitabilité bronchomotrice en fonction de l'ancienneté de l'expectoration.

Celle-ci n'est pas en moyenne plus grande chez les sujets à forte réactivité, comme on aurait pu s'y attendre.

3 - Etude du degré d'hyperexcitabilité bronchomotrice en fonction des antécédents allergiques.

On retrouve chez 45 sujets (soit 46,5 p. cent) une allergie personnelle ou familiale (eczéma, urticaire, rhume des foins). Ces sujets se répartissent ainsi :

Nombre de sujets	Doses seuil d'acétylcholine			I200-6000 mcg. négatifs à 6000
	I5 - 60 mcg.	I50 - 600 mcg.		
Avec antécédents allergiques	I2	I3		20
Sans antécédents allergiques	I4	20		I8

La différence n'est pas significative.

4 - Etude du degré d'hyperexcitabilité bronchomotrice en fonction de la consommation de tabac.

Il faut tenir compte du fait que les 10 femmes entrant dans le groupe B n'ont jamais fumé. Nous envisagerons donc d'une part la consommation moyenne des hommes et, d'autre part la répartition d'après la dose quotidienne au moment de l'examen.

La consommation totale (tableau 4) n'est donnée qu'à titre indicatif, car nous avons vu que ces moyennes sont grossières et il ne semble pas correct de les comparer statistiquement.

Consommation quotidienne actuelle des hommes et des femmes (les sujets étiquetés "ex-fumeurs" ont cessé de fumer depuis au moins 6 mois).

Dose seuil d'acétylcholine Consom. quotid.	I5 - 60 mcg	I50-600	I200-600mcg négatifs à 6000	
Non fumeurs	4	2	8	I4(I4,4%)
ex.-fumeurs	9	I2	9	30(3I%)
≤ I5 g./jour	7	8	I7	32(33%)
> I5 g./jour	6	II	4	2I(2I,6%)

Le test χ^2 effectué sur ces effectifs (mais ne comprenant pas les "non fumeurs" qui sont trop nombreux) ne montre pas de différence significative.

Il faut cependant noter que 8 "non fumeurs" sur I4 (soit 57 p. cent), et seulement 4 "gros fumeurs" sur 2I (soit I9 p. cent) ne réagissent qu'aux doses élevées de l'aérosol ou restent négatifs à 6.000 mcg.

D'autre part, les sujets négatifs à 6.000 mcg. (9 hommes et 2 femmes) se répartissent ainsi :

Non fumeurs	Ex-fumeurs	< I5 g/jour	> I5 g/jour
3	4	4	0

Il n'a donc pas été possible de mettre statistiquement en évidence un lien entre l'hyperexcitabilité broncho-motrice et la consommation de tabac.

5 - Etude du degré d'hyperexcitabilité broncho-motrice en fonction de la diminution du V.E.M.S.

La diminution du V.E.M.S. paraît bien différente suivant la dose seuil (tableau 4). Ces trois moyennes ont fait l'objet d'une analyse de variance. La différence étant très significative, on peut **dire** que, dans l'échantillon étudié, il existe un lien entre la réaction à l'acétylcholine et l'importance du trouble ventilatoire. On pourrait penser cependant que la diminution du V.E.M.S., reflet de la gravité de la maladie, est conditionnée par l'âge, l'ancienneté de l'expectoration, le tabac, et que ce sont en réalité ces facteurs qui majorent l'hyperexcitabilité broncho-motrice. Cela nous a conduit à rechercher une relation entre la diminution du V.E.M.S. et chacun de ces différents facteurs, mais aucun de ces tests n'a montré de différence significative.

En fait, il serait nécessaire de rechercher une liaison entre la diminution du V.E.M.S. et les doses seuil chez des sujets ayant même âge, même ancienneté de l'expectoration, même consommation de tabac, mais nos effectifs sont insuffisants et ne le permettent pas.

Nous avons essayé de chercher ce qui différencie les sujets positifs à 1.200 mcg., positifs à 6.000 mcg. et négatifs à 6.000 mcg. Ici aussi, la diminution du V.E.M.S. est le seul facteur paraissant lié à la dose seuil.

En définitive :

Les résultats obtenus se résument ainsi :

Tableau 5

	Dose seuil d'acétylcholine
Age	N.S.*
Ancienneté expectoration	N.S.
Antécédents allergiques	N.S.
Tabac	N.S. mais évocateur
V.E.M.S.	S.*

* N.S. - Non significatif.

S. - Significatif.

Un seul facteur, la diminution du V.E.M.S., semble, dans notre groupe de "bronchitique" être lié à l'hyperexcitabilité broncho-motrice. Le facteur tabac n'a pu être prouvé, mais il ne semble pas que l'on puisse l'éliminer totalement.

Les autres facteurs étudiés (âge, ancienneté de l'expectoration, antécédents allergiques) ne paraissent pas influencer l'hyperexcitabilité bronchique de ces malades.

III - RESULTATS DANS LES DEUX AUTRES CATEGORIES :

A - Chez les "asthmatiques" (groupe A)

B - Chez les "divers" (groupe D).

Ces deux groupes ont été étudiés par comparaison avec les "bronchitiques" et pour voir en particulier si certains liens pouvaient être mis en évidence et pourraient aider à la compréhension de l'hyperexcitabilité bronchique des bronchitiques.

A - Groupe A

Les caractéristiques de ces malades sont résumées dans le tableau suivant :

Tableau 6

	15 - 60 mcg.	150 - 600 mcg.	1200 - 6000mcg
Age moyen	49,5 ans (17 à 75 ans)	48,6 ans (16 à 72 ans)	50,4 ans (31 à 66 ans)
Ancienneté de l'asthme	15 ans	9,5 ans	6,6 ans
Sujets ayant des antécédents allergiques.	32	24	3
Tabac-consommation totale moyenne des hommes.	225 Kg.	119 Kg.	108 Kg.
V.E.M.S. (réduction)	- 40,5 %	- 28,7 %	- 29,3 %
Nombre de sujets	44	29	7

1 - Etude du degré d'hyperexcitabilité broncho-motrice en fonction de l'âge

Les sujets ont en moyenne à peu près le même âge, quelles que soient les doses de réaction et ils se répartissent ainsi :

Dose seuil Age	I5 - 60 mcg.	I50 - 600 mcg.	I.200-6.000 mcg.
< 45 ans	I5	I4	2
45 ans à 55 ans	9	5	2
> 55 ans	20	IO	3

Le nombre des sujets positifs à I.200 et 6.000 mcg. est trop faible pour pouvoir analyser statistiquement l'ensemble de ce tableau. Le test χ^2 effectué seulement avec les sujets réagissant de I5 à 600 mcg. ne montre pas de différence significative.

2 - Etude du degré d'hyperexcitabilité broncho-motrice en fonction de l'ancienneté de l'asthme.

Une comparaison des moyennes de l'ancienneté de l'asthme chez les sujets réagissant de I5 à 60 mcg. et de I50 à 600 mcg., montre une différence significative ($\alpha = 0,05$). Cette comparaison statistique n'est pas possible avec les sujets réagissant à fortes doses, en raison de l'effectif insuffisant. Il faut cependant noter que l'asthme est en moyenne plus récent chez ces sujets (tableau 6).

3 - Etude du degré d'hyperexcitabilité broncho-motrice en fonction des antécédents allergiques.

Nos sujets asthmatiques présentent fréquemment des antécédents allergiques familiaux ou personnels.

	I5 - 60 mcg.	I50 - 600 mcg.	I200-6000 mcg.	TOTAL
Avec allergie	32	24	3	59
sans allergie	12	5	3	20

Un malade ne fait pas partie de ce tableau, la réponse à la question concernant l'allergie ayant été jugée imprécise. Il n'est pas possible d'effectuer un χ^2 sur cette répartition en raison du petit nombre de sujets réagissant aux doses élevées. Ce test effectué après avoir supprimé ces sujets ne me montre pas de différence significative.

4 - Etude du degré d'hyperexcitabilité broncho-motrice en fonction de la consommation de tabac.

La moyenne de la consommation totale des hommes (tableau 6) semble différente chez les sujets à forte et à faible réactivité.

La consommation quotidienne des sujets des deux sexes se répartit ainsi :

	I5 - 60 mcg.	I50 - 600 mcg.	I200-6000 mcg	TOTAUX
Non fumeurs	18	14	5	37(46 %)
Ex-fumeurs	14	10	0	24(30 %)
≤ 15 g./jour	9	4	2	15(19 %)
> 15 g./jour	3	1	0	4(5 %)

Ces effectifs sont trop peu importants pour permettre une comparaison statistique.

Si la consommation totale moyenne paraît plus faible chez les sujets à faible réactivité, ce point ne semble pas être retrouvé lorsque l'on étudie la consommation quotidienne.

5 - Etude du degré d'hyperexcitabilité broncho-motrice en fonction de la diminution du V.E.M.S.

La diminution du V.E.M.S. diffère en moyenne suivant la dose seuil (tableau 6). Cette moyenne est sensiblement identique pour les deux groupes de doses seuil : 150 - 600 mcg. et 1200 - 6000 mcg. Comme d'autre part les sujets ne réagissant qu'aux doses élevées sont peu nombreux, nous avons fait une comparaison de moyenne en comparant les diminutions de V.E.M.S. chez les sujets à forte sensibilité (15 - 60 mcg.) et les sujets réagissant à 150 mcg. et plus. Cette comparaison montre une différence significative ($\chi^2 < 0,01$) et il existe un lien entre l'hyperexcitabilité bronchique et la diminution du V.E.M.S.

Les remarques faites précédemment sur les causes éventuelles de la baisse du V.E.M.S. restent valables. Nous avons donc cherché également si la diminution du V.E.M.S. pouvait être rattachée à l'âge, l'ancienneté de l'asthme et le tabagisme, mais aucun de ces tests n'a montré de différence significative.

En définitive

Les résultats obtenus se résument ainsi :

Tableau 7 :

	dose seuil d'acétylcholine
Age	N.S.
Ancienneté de l'asthme	S.
Antécédents allergiques	N.S.
Tabac	N.S. mais évocateur
V.E.M.S.	S.

La diminution du V.E.M.S. et l'ancienneté de l'asthme semblent, dans notre groupe "d'asthmatiques" être liées à l'hyperexcitabilité broncho-motrice ; le facteur tabac est, comme chez les "bronchitiques", discutable ; les autres facteurs étudiés (âge, antécédents allergiques autres que l'asthme) ne semblent pas influencer l'hyperexcitabilité bronchique de ces malades.

B - Groupe D

Nous avons vu que ce groupe comprend des malades ni bronchitiques, ni asthmatiques, mais ayant une quelconque pathologie. Il s'agit en particulier de cardiaques, de cancéreux, d'obèses, d'anciens tuberculeux, de sujets au décours d'un épisode aigu pulmonaire ou de malades ayant subi un examen fonctionnel pulmonaire dans le cadre d'un bilan général ou pré-opératoire pour une intervention extra-thoracique.

Tableau 8 :

	I5 - 60 mcg.	I50 - 600 mcg	I200-6000 mcg. négatifs à 6000
Age moyen	55,7 ans (35 ans à 73ans)	52 ans (18 ans à 75 ans)	45,5 ans (18ans à 74ans)
Sujets ayant une toux chronique avec ou sans expect.	7	12	18
Sujets ayant des antécédents allergiques	6	12	20
Tabac - consommation totale moyenne des hommes	177 Kg.	259 Kg.	84,5 Kg.
V.E.M.S. (réduction)	- 44 %	- 25,3 %	- 22 %
Nombre de sujets	13	24	79

I - Etude du degré d'hyperexcitabilité broncho-motrice en fonction de l'âge

L'effectif des sujets à forte réactivité (15 - 60 mcg.) étant trop faible, nous avons comparé l'âge moyen des sujets ayant une dose seuil comprise entre 15 et 600 mcg., à celui des sujets positifs à 1200, 6000 mcg. et négatifs à 6000 mcg. Cette comparaison de moyenne montre une différence significative ($\alpha < 0,0001$). Les sujets à faible réactivité ou qui restent négatifs sont significativement plus jeunes que les autres.

2 - Etude du degré d'hyperexcitabilité broncho-motrice en fonction de la toux

Il existe, dans ce groupe des "divers", 37 sujets (soit 32,4 p. cent) chez qui l'interrogatoire a révélé :

- soit une toux chronique plus ou moins fréquente et plus ou moins ancienne, mais non productive ;
- soit une toux chronique accompagnée d'expectoration.

Celle-ci existant pendant moins de 3 mois par an ou depuis moins de 2 ans, était donc insuffisante pour faire entrer ces malades dans le groupe B, d'après les critères retenus pour celui-ci.

	15 - 600 mcg.	1200 - 6000 mcg. négatifs à 6000	TOTAL
avec toux chronique	19	18	37 (32%)
sans toux chronique	18	61	79 (68 %)

Là aussi nous avons réuni les sujets à forte et à moyenne réactivité pour obtenir des effectifs suffisants. La différence est significative ($\alpha < 0,01$) et les sujets se plaignant de toux chronique réagissent plus souvent à doses faibles.

3 - Etude du degré d'hyperexcitabilité broncho-motrice en fonction des antécédents allergiques.

38 sujets, soit 33 p. cent, présentent des antécédents allergiques familiaux ou personnels.

	15 - 600 mcg.	1200 - 6000 mcg. négatifs à 6000	TOTAUX
Avec allergie	18	20	38 (33 %)
Sans allergie	19	57	76 (67 %)

Deux sujets ne font pas partie de ce tableau, leur réponse ayant été jugée imprécise. Le χ^2 est significatif ($\alpha < 0,02$). Les sujets chez lesquels ont été relevés des antécédents allergiques personnels ou familiaux réagissent plus souvent aux premières doses.

Le nombre des sujets se plaignant de toux chronique (37 malades) et le nombre des sujets présentant des antécédents allergiques (38 malades) étant sensiblement le même, il nous a semblé intéressant de chercher s'il existait beaucoup de malades présentant à la fois ces deux pathologies : en fait, 17 malades seulement (soit 14,7 p. cent) présentent à la fois une toux chronique et des antécédents allergiques.

4 - Etude du degré d'hyperexcitabilité broncho-motrice en fonction de la consommation de tabac.

La moyenne de la consommation totale chez les hommes semble plus faible chez les sujets à faible réactivité (tableau 8)

La consommation quotidienne des sujets des deux sexes se répartit ainsi (un malade ne fait pas partie de ce tableau, sa consommation de tabac n'étant pas connue).

	I5 - 600 mcg.	I200 - 6000 mcg. négatifs à 6000	TOTAUX
Non fumeurs	7	29	36 (31 %)
Ex-fumeurs	9	20	29 (25 %)
< 15 g./jour	13	16	29 (25 %)
> 15 g./jour	8	13	21 (19 %)

Le χ^2 ne montre pas de différence significative, mais, si l'on compare seulement les non fumeurs et les grands fumeurs (consommation supérieure à 15 g./jour), la différence est significative ($\chi^2 < 0,05$) et les non fumeurs réagissent plus tardivement que les grands fumeurs.

5 - Etude du degré d'hyperexcitabilité broncho-motrice en fonction de la diminution du V.E.M.S.

Cette diminution diffère en moyenne suivant la dose seuil (tableau 8). En raison du petit nombre de sujets réagissant aux doses faibles (I5 - 60 mcg.), il a été nécessaire de les grouper avec ceux qui présentent une dose seuil comprise entre 150 et 600 mcg.

Doses seuil dimin. du V.E.M.S.	I5 - 600 mcg.	I200 - 6000 mcg. négatifs à 6000	TOTAUX
< 40 %	20	65	83
≥ 40 %	17	16	33

La différence est significative ($\alpha < 0,01$) et il existe un lien entre la diminution du V.E.M.S. et la dose seuil. Les sujets ayant un V.E.M.S. peu diminué réagissent plus fréquemment aux fortes doses (1200 - 6000 mcg.) ou restent négatifs à 6000 mcg.

Le fait d'avoir groupé les sujets à forte réaction (15 - 60 mcg.) et à réaction moyenne (150 - 600 mcg.) a minimisé la différence des diminutions de V.E.M.S. Elle aurait été probablement encore plus significative si nous avions pu conserver les trois groupes.

Nous avons également cherché dans ce groupe s'il existait un lien entre la diminution du V.E.M.S. d'une part, l'âge, l'existence d'une toux chronique avec ou sans expectoration intermittente le tabagisme d'autre part.

Différents tests ont montré qu'il existe une liaison

- entre la diminution du V.E.M.S. et l'âge, les sujets les plus jeunes ayant en général un V.E.M.S. moins diminué ;
- entre la diminution du V.E.M.S. et l'existence ou non d'une toux chronique avec ou sans expectoration intermittente, les malades tousseurs ayant fréquemment un V.E.M.S. plus diminué.

Il n'a pas été possible de mettre en évidence un lien entre la diminution du V.E.M.S. et la consommation de tabac.

Nous avons vu précédemment :

- que la dose seuil est liée à l'âge,
- que la dose seuil est liée à la diminution du V.E.M.S.
- que la diminution du V.E.M.S. est liée à l'âge.

On peut donc se demander si les deux facteurs V.E.M.S. - âge ont chacun une action sur la dose seuil ou s'ils n'agissent qu'en fonction l'un de l'autre.

Cela conduit à chercher si la dose seuil est liée au V.E.M.S. chez les sujets de même âge : sujets âgés de 50 ans (compris) à 60 ans.

Doses seuil Diminut. du V.E.M.S.		
	15 - 600 mcg.	1200 - 6000 mcg. négatifs à 6000
< 40 %	3	17
≥ 40 %	7	5

La différence est significative ($\alpha < 0,05$) et, dans cette limite d'âge, la dose seuil est bien liée à la diminution du V.E.M.S.

sujets âgés de 30 à 50 ans et sujets de plus de 60 ans : Pour ces deux limites d'âge, le lien entre la dose seuil et la diminution du V.E.M.S. n'est pas retrouvé.

D'autre part, si l'on recherche une liaison entre la dose seuil et l'âge chez des sujets ayant même diminution de V.E.M.S. c'est-à-dire :

V.E.M.S. normal et diminué de moins de 20 %

V.E.M.S. diminué de 20 à 30 %

V.E.M.S. diminué de 30 à 50 %

il n'y a pas de différence significative et il n'est pas possible de trouver un lien entre la dose seuil et l'âge.

En fait, nous pensons qu'avec notre échantillon, nous ne pouvons pas résoudre ce problème, le nombre de sujets étant insuffisant.

Il semble donc que dans ce groupe D, la dose seuil soit liée à la diminution du V.E.M.S., quelle que soit la raison de cette diminution.

Il nous a paru intéressant d'étudier plus particulièrement dans ce groupe des "divers", les sujets qui ne réagissent qu'aux fortes doses et les sujets négatifs à 6000 mcg., pour voir si

certain points se dégagent et permettent une meilleure compréhension des malades bronchitiques. Cette étude a été ébauchée chez les malades du groupe B et n'était pas possible chez ceux du groupe A, en raison du petit nombre de sujets.

Nous avons cherché

1 - s'il existait quelque différence entre les sujets positifs à 1200 mcg. et positifs à 6000 mcg. :

2 - Au cas où ces deux populations paraîtraient semblables si l'on pouvait mettre en évidence une différence entre les sujets positifs à 1200 et 6000 mcg. d'une part, et les sujets négatifs à 6000 mcg. d'autre part.

1 - Comparaison des sujets positifs à 1200 mcg. et positifs à 6000 mcg.

Nous reprendrons les facteurs étudiés précédemment : l'âge, la toux chronique, les antécédents allergiques, la consommation de tabac et la diminution du V.E.M.S.

- Relation entre la dose seuil et l'âge

Dose seuil Age	I200 mcg.	6000 mcg.
< 50 ans	6	7
≥ 50 ans	13	10

La différence n'est pas significative.

La moyenne d'âge est sensiblement la même dans les deux groupes :

Dose seuil	I200 mcg.	6000 mcg.
Age moyen	50,9 ans	48,4 ans

- Relation entre la dose seuil et l'existence ou non d'une toux chronique

Dose seuil Toux chronique	I200 mcg.	6000 mcg.
Avec toux	7	4
Sans toux	I2	I3

La différence n'est pas significative.

- Relation entre la dose seuil et l'existence ou non d'antécédents allergiques personnels ou familiaux.

	I200 mcg.	6000 mcg.
Avec antécédents allergiques	8	4
Sans antécédents allergiques	II	I3

La différence n'est pas significative.

Il faut noter qu'il existe un nombre égal de sujets se plaignant de toux chronique et accusant des antécédents allergiques. Ceci n'est qu'une coïncidence car il ne s'agit pas, dans les 2 cas, des mêmes malades.

- Relation entre la dose seuil et la consommation de tabac

dose seuil consommation quotidienne	I200 mcg.	6000 mcg.
Non fumeurs	7	5
Ex fumeurs	8	4
≤ I5 g./jour	3	5
> I5 g./jour	I	3

Le nombre des sujets est trop faible pour permettre une analyse statistique, mais il ne semble pas exister de différence notable entre les deux groupes.

- Relation entre la dose seuil et la diminution du V.E.M.S

Dose seuil Dimin. du V.E.M.S.	I200 mcg.	6000 mcg.	TOTAUX
< 35 %	8	6	14
≥ 35 %	11	11	22

La différence n'est pas significative.

La diminution moyenne du V.E.M.S. est sensiblement identique dans les deux groupes :

Dose seuil	I200 mcg.	6000 mcg.
Diminution moyenne du V.E.M.S.	- 29,6 %	- 26 %

En définitive, aucun de ces test n'a montré de différence significative et il n'a pas été possible de mettre en évidence une quelconque différence entre les sujets positifs à I200 mcg. et positifs à 6000 mcg.

Nous pouvons donc admettre que, dans notre échantillon, ces sujets sont identiques. Il est alors possible de les grouper et les comparer aux sujets qui restent négatifs à 6000 mcg.

2 - Comparaison des sujets positifs à I200 et 6000 mcg. et négatifs à 6000 mcg.

- Relation entre la dose seuil et l'âge.

Dose seuil Age	I200 - 6000 mcg.	Négatifs à 6000 mcg.	TOTAUX
≤ 50 ans	13	28	41
> 50 ans	23	15	38
Totaux	36	43	

La différence est significative ($\alpha = 0,01$) et il existe un lien entre la dose seuil et l'âge, les sujets les plus jeunes étant plus fréquemment négatifs à 6000 mcg.

La moyenne d'âge est du reste sensiblement différente :

Dose seuil	I200 - 6000 mcg.	Négatifs à 6000 mcg.
Age moyen	49,6 ans	41,4 ans

- Relation entre la dose seuil et l'existence ou non d'une toux chronique avec ou sans expectoration intermittente.

Dose seuil Toux chronique	I200-6000 mcg.	Négatifs à 6000 mcg.	TOTAUX
Avec toux	11	7	18
Sans toux	25	36	61

La différence n'est pas significative.

- Relation entre la dose seuil et l'existence ou non d'antécédents allergiques personnels ou familiaux.

Deux sujets ne font pas partie de ce tableau, leur réponse ayant été jugée imprécise.

Dose seuil	I200-6000 mcg	Négatifs à 6000 mcg.	TOTAUX
Avec antécédents allergiques	I2	8	20
Sans antécédents allergiques	24	33	57

La différence n'est pas significative.

- Relation entre la dose seuil et la consommation du tabac

Dose seuil	I200 - 6000 mcg.	Négatifs à 6000 mcg.	TOTAUX
Consommation quotidienne			
Non fumeurs	I2	I7	29
Ex fumeurs	I2	8	20
≤ I5 g./jour	8	8	I6
> I5 g./jour	4	9	I3

La différence n'est pas significative.

- Relation entre la dose seuil et la diminution du V.E.M.S.

Dose seuil	I200 - 6000 mcg.	Négatifs à 6000 mcg.	TOTAUX
Diminution du V.E.M.S.			
< 35 %	22	36	58
≥ 35 %	I4	7	2I

La différence est significative ($\alpha < 0,05$). La dose seuil est liée à la diminution de V.E.M.S. et les sujets ayant un V.E.M.S. peu diminué sont fréquemment négatifs à 6.000 mcg.

On pourrait penser qu'il existe une liaison entre l'âge et la diminution du V.E.M.S. et que le facteur âge n'agit que par l'intermédiaire du V.E.M.S. Ceci n'a pu être prouvé ; la diminution du V.E.M.S. ne semble pas liée à l'âge.

En définitive :

Les résultats obtenus peuvent se résumer ainsi :

Tableau 9 :

	Dose seuil d'acétylcholine
Age	S.
Toux chronique	S.
Antécédents allergiques	S.
Tabac	N.S. mais évocateur
V.E.M.S.	S.

Comme dans les 2 autres groupes, le rôle du V.E.M.S. apparaît primordial puisque la dose seuil d'acétylcholine est liée au déficit de ce V.E.M.S. De plus, l'âge, l'existence d'une toux chronique avec ou sans expectoration intermittente, l'existence d'antécédents allergiques et le tabagisme sont également des facteurs péjoratifs.

2 - Aucun facteur ne semble différencier les sujets positifs à 1200 mcg. et les sujets positifs à 6000 mcg.

Tableau IO

	Dose seuil d'acétylcholine
Age	N.S.
Toux chronique	N.S.
Antécédents allergiques	N.S.
Tabac	N.S.
V.E.M.S.	N.S.

Les sujets positifs à 1200 et 6000 mcg. paraissent un peu différents des sujets négatifs à 6000 mcg. Ceux-ci sont en effet significativement plus jeunes et leur trouble ventilatoire est plus modéré :

Tableau II

	Dose seuil d'acétylcholine
Age	S.
Toux chronique	N.S.
Antécédents allergiques	N.S.
Tabac	N.S.
V.E.M.S.	S.

Dans les trois groupes étudiés, la dose seuil d'acétylcholine est liée à la diminution du V.E.M.S.

Cette dose seuil est également liée, chez les "asthmatiques", à l'ancienneté de l'asthme et, chez les "divers", à l'âge et à l'existence ou non d'antécédents allergiques et de toux chronique avec ou sans expectoration intermittente.

Dans aucun des trois groupes le rôle du tabac n'a pu être prouvé, mais ce facteur semble cependant avoir une certaine influence sur l'hyperexcitabilité broncho-motrice.

C H A P I T R E I I I

- Critiques - Discussion -

Nous envisagerons successivement :

I - Les critiques concernant ce travail.

II - La discussion des résultats

III - La comparaison de ces résultats avec ceux rapportés dans la littérature.

IV - La signification du test à l'acétylcholine et les conclusions pratiques.

I - CRITIQUES

Elles concernent :

- A - La technique du test à l'acétylcholine en général et celle du test utilisé pour ce travail.
- B - Les critères de positivité de ce test.
- C - L'interrogatoire standard utilisé pour le classement des malades.
- D - La composition du groupe des malades "bronchitiques".
- E - Les calculs statistiques.

A - Le test à l'acétylcholine

I - Le test quantitatif en général

Cette technique, préconisée par TIFFENEAU, est sujette à quelques critiques :

- Taille des particules (26). Elle varie largement entre $0,1 \mu$ et 10μ lorsqu'on utilise un aérosoliseur du commerce. Ces particules tendent à s'agglutiner entre elles et les éléments ainsi formés sédimentent. Cette sédimentation sera d'autant plus importante que le temps passé entre la réalisation de l'aérosol et l'inhalation par le malade est plus long et que la concentration de la solution est plus forte.

La pénétration des particules dans les voies aériennes est fonction de leur taille ; supérieures à 5μ , elles sont à peu près toutes retenues dans les voies aériennes supérieures et dans les tubulures.

La taille des particules pénétrant jusqu'aux bronchioles et produisant à ce niveau une action broncho-modificatrice est encore discutée, mais il semble que les particules comprises entre

1 μ et 5 μ soient efficaces, celles de taille inférieure à 1 μ étant pour la plupart rejetées par l'expiration après leur pénétration.

- Pénétration des particules : Elle dépend donc essentiellement de la taille de celles-ci, mais la ventilation du sujet est susceptible de la modifier.

Le volume courant et la fréquence respiratoire ont probablement une grande importance. La prise de certaines doses d'aérosol réclame, en particulier chez les sujets à petit volume courant plusieurs mouvements respiratoires ; l'expiration sera donc accompagnée d'un rejet plus ou moins important et, de toutes façons, inconnu, de particules. Ce phénomène sera probablement accentué si, comme cela est fréquent (même si l'aérosol comprend un ganglioplégique), il survient une quinte de toux.

De plus, l'encombrement bronchique, et particulièrement bronchiolaire, surtout s'il est étendu, peut gêner la pénétration de l'aérosol.

2 - Le test utilisé dans le service :

Toutes les remarques faites précédemment sont valables puisqu'il s'agit d'un test quantitatif.

L'aérosoliseur utilisé permet d'obtenir des particules de 1 à 6 μ d'après les indications fournies par le fabricant.

Nous avons vu que la pénétration des particules dépend des possibilités inspiratoires du sujet et que, si le plus souvent la prise de 15 mcg., 150 mcg., 1200 mcg., ne demandait qu'une seule inspiration, celle de 30 mcg., 300 mcg., et à fortiori 60, 600 et 6.000 mcg., réclamait chez certains malades plusieurs mouvements respiratoires. Une proportion inconnue de particules est alors rejetée à l'expiration et la dose effectivement inhalée doit être différente suivant les sujets.

La solution d'acétylcholine utilisée est une solution aqueuse et est préparée tous les 2 jours. Certains recommandent de la préparer extemporanément, mais les travaux de MINETTE (53) ont

prouvé qu'une telle solution était stable et pouvait être conservée plusieurs jours à une température ordinaire.

Il faut enfin signaler un fait **susceptible** de donner des résultats faux chez les asthmatiques. Il est rare que l'opérateur ne connaisse pas le diagnostic clinique d'asthme ; le test est alors fait avec encore plus de prudence et il est possible qu'en cas de V.E.M.S. mal donné, faisant croire à une réaction positive, on ait hésité à donner la dose supérieure. Cela a probablement conduit, dans quelques cas, à une conclusion erronée, mais ces cas sont exceptionnels puisque nous avons éliminé les réponses douteuses et que le plus souvent la positivité a été confirmée par la dose supérieure d'acétylcholine.

B - Les critères de positivité du test

La positivité du test à l'acétylcholine a été jugée d'après la chute du V.E.M.S. initial.

I - Si le V.E.M.S. est une épreuve théoriquement facile, en pratique elle est souvent difficile à faire exécuter et dépend à la fois de la coopération du sujet **et** des qualités de l'opérateur (65).

2 - Les fluctuations du V.E.M.S. chez un même sujet ne sont pas négligeables. Il faut distinguer :

- les fluctuations au cours de la journée. Elles ont été particulièrement étudiées par certains auteurs (45 ; 55 ; 98) et elles peuvent être importantes, en particulier chez l'asthmatique ; l'épreuve doit donc toujours être immédiatement précédée d'un V.E.M.S. de référence et il ne faut pas se contenter de celui obtenu quelques heures auparavant.

Chez nos malades, cette règle n'a pas toujours été respectée et, de plus, le test a parfois été pratiqué 2 à 3 heures après le spirogramme, chez un malade fatigué, énervé et moins coopérant, ce qui peut faire conclure prématurément à une réponse positive.

- Les fluctuations du V.E.M.S. dans l'évolution de la maladie sont encore plus importantes. L'instabilité des asthmatiques est bien connue, mais elle est nette aussi chez les bronchitiques. En effet, ceux-ci auront un V.E.M.S. modifié selon la gravité de l'encombrement bronchique ou même, chez certains, selon les conditions météorologiques. Nous avons refait l'épreuve à l'acétylcholine chez 21 sujets ("asthmatiques", "bronchitiques" ou "divers"), à 2 ou 3 reprises, à intervalle varié, allant de quelques jours à 2 ans ;

- 6 sujets, dont les valeurs spirographiques sont peu altérées et dont le V.E.M.S. reste pratiquement inchangé (la variation maximale entre deux résultats étant de 10 %), réagissent pour la même dose seuil au cours des différents examens :

- 8 sujets par contre modifient leur V.E.M.S. et la dose seuil de réaction. Celle-ci est plus faible en cas d'aggravation et plus élevée s'il existe une amélioration (certains de ces malades entrent dans la constitution des groupes définis au chapitre I. Nous avons alors pris la dose seuil obtenue lors du premier examen).

Date	Nom	Diag.	VEMS	15mcg	30mcg	60mcg	150mcg	300mcg	600mcg	1200 mcg	6000 mcg
22.12.66 29.12.66	G.Ma.	A	2,160 3,160			Nég. Nég.	-11,5% Nég.	- 15 % Nég.	- 20 % Nég.	-24%	
1.10.65 22.12.65	G.Ga.	A	2,350 2,660					Nég. Nég.	- 14 % Nég.	-19% Nég.	-30 % -20 %
21.12.64 3.1.66	Y.Bat.	A	1,720 1,940		Nég. Nég.	-10% Nég.	-13% Nég.	- 44 % - 23,7%	- 54 %		
5.5.65 18.5.65	I.De.	B	1,190 1,360		Nég. Nég.	-11% Nég.	-13% Nég.	- 15 % Nég.	- 15 % Nég.	-30,5% -19 %	
22.11.65 17.12.65 18.3.66	F.Pit.	B	0,970 1,550 1,520					Nég. Nég. Nég.	-15,4% Nég. Nég.	-20 % -12,7% -13,4%	-26%
23.9.65 17.3.66	R.Gat.	B	1,710 1,500				-10,6%	-10,6%	Nég. - 14 %	-19 % -14 %	-19% -18,6%
27.7.65 5.1.67	R.Mi.	D	1,890 2,520				Nég. Nég.	-15 % Nég.	- 23 % Nég.	-25 % -10 %	
29.6.65 25.10.65	S.Let.	D	2,850 3,250						Nég. Nég.	-10,5% Nég.	-18% -11,3%

* Sujets faisant partie des groupes définis au Chapitre I.

- Les 7 autres sujets présentent également des modifications plus ou moins importantes de leur V.E.M.S., associées à des modifications du seuil de réactivité, mais

- dans deux cas elles sont minimales,

- dans cinq cas, le seuil de réactivité est nettement modifié alors que le V.E.M.S. est inchangé.

Les cas rapportés sont trop peu nombreux pour en déduire une conclusion formelle, mais il semble, comme cela a déjà été signalé (23), qu'il soit indispensable de faire le test à l'acétylcholine au mieux du malade, ou tout au moins en période de stabilité.

3 - Compte tenu de ces fluctuations, la diminution de 10 % du V.E.M.S. adoptée pour admettre l'épreuve comme positive est peut-être trop faible.

Certains auteurs sont plus sévères et n'admettent la positivité que lorsqu'il existe une baisse du V.E.M.S. de 20 % (2 : 55).

4 - La diminution du V.E.M.S. est jugée en pourcentage de la valeur de départ. En valeur absolue, cette diminution est très différente suivant le trouble du sujet, mais aussi suivant son âge et sa taille, allant de 100 cc. au moins, ce qui est peu, compte tenu des variations spontanées et d'une mauvaise exécution possible - jusqu'à 400 cc. environ. Si l'on admettait une diminution "standard" du V.E.M.S., de 200 cc., pour affirmer que le test est positif, la répartition des malades suivant la dose seuil présentée au chapitre II serait un peu modifiée. Les sujets à grand V.E.M.S. auraient un seuil plus bas, les sujets à petit V.E.M.S. un seuil plus élevé. Le nombre des sujets à forte (15 - 60 mcg.) et à faible (1.200 - 6.000 mcg.) hyperexcitabilité serait ainsi diminué alors qu'augmenterait le nombre des malades réagissant entre 150 et 600 mcg.

Pour cette raison, AMIOT (2) ne retient comme positifs que les résultats correspondant à une réduction de 25 % du V.E.M.S. de départ lorsque celui-ci est inférieur à 1200 ml.

MINETTE, en 1958 (49), avait déjà soulevé ce problème et avait conclu que, devant la difficulté de le résoudre, il paraissait logique de s'en tenir aux normes classiques admises et d'exprimer la sensibilité acétylcholinique en pourcentage des résultats initiaux.

5 - SADOUL et Coll. (65) ont remplacé la solution d'acétylcholine par un placebo et ont obtenu un pourcentage appréciable de résultats positifs, tant chez les asthmatiques que chez les bronchitiques. Nous n'avons pas vérifié ce point.

C - L'interrogatoire

La classification des malades repose entièrement sur cet interrogatoire et plus particulièrement sur la réponse à deux questions précises :

- l'existence ou non de crise de dyspnée paroxystique,
- l'existence ou non de toux avec expectoration pendant au moins trois mois par an depuis au moins deux ans.

La crise de dyspnée paroxystique est souvent bien décrite par le malade, mais parfois cette question réclame des explications. Un interrogatoire hâtif peut faire conclure à une réponse affirmative, alors qu'il ne s'agit que d'une banale dyspnée d'effort ou d'une dyspnée de décubitus chez un cardiaque. Nous pensons cependant que les erreurs concernant cette question ont été relativement rares et toutes les réponses imprécises ont été éliminées.

Il semble également qu'il soit délicat, dans certains cas, de conclure à l'existence ou non d'une bronchite chronique. Certains malades prétendent cracher sans tousser. L'origine bronchique de l'expectoration peut alors être douteuse et nous avons également éliminé ces sujets.

Certains malades, en particulier les femmes, prétendent ne pas cracher, alors que l'auscultation met en évidence un encombrement bronchique indiscutable et qu'une séance de rééducation respiratoire avec drainage confirme cet encombrement.

Si le début de la bronchite est parfois difficile à retrouver, en particulier chez ceux dont les troubles sont anciens, il est encore plus difficile d'affirmer que l'expectoration persiste au moins 3 mois par an. Il faut alors particulièrement insister sur l'expectoration du matin, souvent provoquée par la première cigarette, car elle est la plus fréquente, mais elle n'est parfois qu'hivernale, coëxistant avec une infection des voies aériennes supérieures. Le sujet peut minimiser ou majorer ses troubles, et de ce fait être considéré ou non comme un bronchitique.

Nous n'avons pas tenu compte de l'abondance et de l'aspect de l'expectoration et les sujets ne présentant qu'une expectoration minime, matinale muqueuse et passagère ont été étudiés dans le même groupe que les sujets ayant une expectoration abondante et purulente.

Chez quelques malades, l'examen fonctionnel respiratoire a été pratiqué avant d'autres investigations, telles qu'une bronchoscopie, une bronchographie ou des tomographies. Ultérieurement, l'expectoration chronique a pu être rattachée à une étiologie précise, en particulier à des dilatations bronchiques, et il ne s'agissait pas véritablement de bronchitiques chroniques. Mais l'étude statistique a montré que, chez nos malades, l'hyperexcitabilité broncho-motrice des bronchitiques chroniques (groupe b) était comparable à celle des bronchorrhéiques dont l'expectoration peut être ~~rattachée~~ à une atteinte bronchique d'étiologie connue (groupe b'). Tous ces malades ont donc été étudiés ensemble et notre groupe B ne représente pas véritablement la "bronchite chronique", c'est-à-dire une affection diffuse d'étiologie indéterminée de l'arbre bronchique caractérisée essentiellement par une hypersécrétion.

Les interrogatoires des sujets rapportés dans ce travail n'ont pas tous été faits par la même personne. Il est probable que

dans certains cas limites, deux interrogateurs auraient interprété différemment les réponses et auraient conclu différemment. Enfin, nous avons éliminé les sujets qui étaient traités par phyllines ou sympathicomimétiques, lorsque le test a été pratiqué. Mais il a parfois été difficile de faire préciser le traitement reçu ; la dose seuil de quelques malades doit donc être faussée par l'une ou l'autre de ces thérapeutiques.

Il ne fait donc aucun doute que l'interrogatoire, donc la classification des malades, a conduit à des erreurs par excès et à d'autres par défaut.

On peut penser cependant que cette classification est dans l'ensemble assez exacte.

- compte tenu des précautions qui ont été prises, en particulier le rejet des dossiers douteux ou imprécis,
- parce qu'il a été constaté à posteriori que les trois groupes formés réagissaient différemment au test et que les résultats étaient conformes aux prévisions.

D - Le groupe des malades "bronchitiques n'est pas homogène" encore pour deux raisons :

Le recrutement des malades s'est étalé sur un an et demi, comprenant deux hivers. Nous avons donc vu au cours de ces deux périodes des sujets en poussée de bronchite ou tout au moins avec une majoration de l'expectoration, même si celle-ci n'était pas purulente, ou avec des épisodes intercurrents rhino-pharyngés. L'examen, pratiqué alors que le malade était hospitalisé ou non, l'a parfois été au cours de cette poussée. La diminution du V.E.M.S. était alors accentuée et la dose seuil était donc plus basse. Cependant, le fait d'avoir groupé les doses seuil (I5 - 60 mcg. ; I50 - 600 mcg. ; I200 - 6000 mcg.) a probablement minimisé en partie cette erreur.

D'autre part, devant le nombre relativement restreint de tests pratiqués chez les "bronchitiques", nous avons, à partir d'avril 1965, modifié le recrutement. Les tests à l'acétylcholine ont

été plus fréquents à partir de cette date chez les malades hospitalisés. Il s'agissait donc de sujets dont l'état avait été jugé suffisamment grave pour nécessiter une hospitalisation, mises à part les raisons sociales. Là aussi, le test n'a pas toujours été pratiqué au mieux du malade et bien souvent il a été exécuté au milieu de l'hospitalisation.

Nous pensons donc que, pour ces deux raisons, le nombre des malades "bronchitiques" à forte **réactivité** a été majoré.

E - Les calculs statistiques qui entrent dans ce travail conduisent à quelques critiques.

L'existence de petits échantillons (asthmatiques réagissent à fortes doses, divers réagissant à doses faibles) a conduit à grouper les malades, ce qui oblige à un choix arbitraire et comporte une perte d'information.

Nous avons essentiellement utilisé le test χ^2 , test qualitatif, pour comparer des résultats quantitatifs, ce qui a conduit également à une perte d'information.

II - DISCUSSION DES RESULTATS

A - Nous avons vu que, dans les trois populations (A + B + D), la dose seuil d'acétylcholine est liée significativement à la diminution du V.E.M.S.

On peut alors se demander si l'importance de la réaction des asthmatiques n'est pas une simple conséquence d'un trouble ventilatoire obstructif plus accentué, donc d'un V.E.M.S. plus bas. Pour cette raison, il est nécessaire de s'assurer que les différences d'hyperexcitabilité observées entre les trois groupes A, B et D, ne sont pas dues au fait que les malades A ont un V.E.M.S. plus diminué que celui des B, eux-mêmes ayant un V.E.M.S. plus diminué que celui des "divers".

Les diminutions moyennes de V.E.M.S. se répartissent ainsi dans les trois groupes et pour chaque groupe selon la dose seuil.

Groupe (Nb de cas)	Dose seuil			
		15 - 60 mcg.	150 - 600 mcg	1200-6000 mcg négatifs à 6000
A		- 40,5 %	- 28,7 %	- 29,3 %
	(80)	(44)	(29)	(7)
B		- 51,7 %	- 37,7 %	- 29,8 %
	(97)	(26)	(33)	(38)
D		- 44 %	- 25,3 %	- 22 %
	(116)	(13)	(24)	(79)

Si l'on classe la diminution du V.E.M.S. en trois groupes : (diminution de 0, à 30 %, de 30 à 50 % et diminution supérieure à 50 %), les malades A, B et D se répartissent ainsi :

Diminution V.E.M.S. Groupe Nbre de cas	0 à 30 %	30 à 50 %	50 %	TOTAUX
A	29 (36 %)	35 (44 %)	16 (20%)	80 (100 %)
B	34 (35 %)	32 (33 %)	31 (32%)	97 (100 %)
D	75 (65 %)	26 (22 %)	15 (13%)	116 (100 %)

La différence est significative ($\alpha < 0,001$) ; la diminution du V.E.M.S. est liée au diagnostic clinique, si l'on compare ensemble les 3 groupes A, B et D.

Entre les groupes A et B

Les diminutions de V.E.M.S. ne diffèrent pas significativement, donc l'hyperexcitabilité plus franche des sujets A n'est pas due à une diminution plus importante de leur V.E.M.S. De plus, les "bronchitiques" auraient plutôt un V.E.M.S. plus diminué en moyenne que les "asthmatiques" et réagissent moins franchement.

Il semble donc que chez les "asthmatiques" et les "bronchitiques", le diagnostic clinique conditionne à lui seul les différences d'hyperexcitabilité bronchique.

Entre les groupes B et D

La différence est significative ($0,001$). Les sujets du groupe B ont un V.E.M.S. plus diminué en moyenne que ceux du groupe D.

Il faut donc comparer les doses seuil des sujets B et D, à diminution de V.E.M.S. égale.

- diminution du V.E.M.S. comprise entre 40 % et 50 %

Dose seuil \ Nbre de sujets	B	D
	I7	5
I200 - 6000 mcg. négatifs à 6000	3	I3

La différence est significative ($\alpha < 0,001$)

- Diminution du V.E.M.S. $\leq$ à 30 %

Dose seuil \ Nbre de sujets	B	D
	I5	I9
I200 - 6000 mcg. négatifs à 6000	I9	56

La différence est significative ($\alpha = 0.05$)

- diminution du V.E.M.S. $< 50 \%$.

Dose seuil \ Nbre de sujets	B	D
I5 - 60 mcg.	II	6
I50 - 600 mcg.	24	I9
I200 - 6000 mcg. négatifs à 6000	3I	76

La différence est significative ($\alpha = 0,02$).

- diminution du V.E.M.S. $\geq 50 \%$.

Dose seuil \ Nbre de sujets	B	D
I5 - 60 mcg.	I5	7
I50 - 600 mcg.	9	5
I200 - 6000 mcg. négatifs à 6000	7	3

Le X^2 effectué après avoir groupé les sujets réagissant entre 150 et 6000 mcg. (16 "B" et 8 "D") ne montre pas de différence significative.

Donc, lorsque la diminution du V.E.M.S. est inférieure à 50 %, la réaction au test à l'acétylcholine dépend du diagnostic.

Mais lorsque le V.E.M.S. est très diminué (diminution égale ou supérieure à 50 %), l'hyperexcitabilité semble liée essentiellement, à l'importance du trouble ventilatoire, et non plus à la maladie.

Ce point a déjà été démontré, tant chez les "asthmatiques" (18 ; 59 ; 100) que chez les "bronchitiques" (3 ; 7 ; 9 ; 33 ; 37 ; 40 ; 80) et chez les pneumoconiotiques (49).

B - Chez les malades "bronchitiques", le degré d'hyperexcitabilité bronchique dépend de facteurs qui nous échappent encore.

Le problème reste de savoir pourquoi certains bronchitiques se comportent comme des asthmatiques, quant à l'hyperexcitabilité bronchique, alors que d'autres se comportent comme des sujets normaux. Nous avons vu le rôle du trouble ventilatoire de fond. Il est possible qu'il soit suffisant pour expliquer à lui seul ces différences de réactivité.

Le rôle du tabac n'a pu être prouvé, mais il reste probable, soit qu'il agisse en majorant le trouble ventilatoire comme cela a été prouvé (42), soit qu'il agisse pour son propre compte. L'association entre le tabagisme et la "bronchite" est, dans notre groupe, particulièrement nette, puisque 4,6 p. cent seulement des hommes "bronchitiques" n'ont jamais fumé. Dans une enquête récente sur la bronchite chronique (KOURILSKY et coll. 42), 17,1 p. cent (sur 4.862 sujets) des hommes de 30 à 60 ans avec ou sans bronchite, et 11 p. cent des "bronchitiques" du même âge, n'ont jamais fumé. Le pourcentage obtenu dans notre groupe B est donc encore plus faible. Il faut cependant noter que les 10 femmes "bronchitiques" n'ont jamais fumé.

Une étude portant sur des sujets plus jeunes, dont les troubles cliniques sont plus récents et le trouble ventilatoire moins sévère, permettrait peut-être de mettre en évidence d'autres facteurs étiologiques de l'excitabilité broncho-motrice. TIFFENEAU considère l'hyperexcitabilité des sujets atteints de pneumopathies chroniques comme l'expression d'un asthme latent, tout comme celle des descendants d'asthmatiques (94). De plus (95) l'intensité de stimuli broncho-constrictifs (engendrés par des causes diverses : réactions allergiques, agressions psychiques....) nécessaire pour obtenir une crise de dyspnée paroxystique est minime lorsque le seuil d'excitabilité est abaissé. On peut se demander alors si l'abaissement de ce seuil chez certains "bronchitiques" n'est pas le signe précurseur d'un "asthme" clinique. Ces malades à forte hyperexcitabilité verront leur maladie se compliquer de dyspnée paroxystique. Les observations examinées sont trop récentes pour nous permettre de répondre à cette question. Parmi les malades vus à plusieurs reprises, aucun n'a vu sa maladie se compliquer de dyspnée paroxystique. Ce point nous paraît cependant important et il serait intéressant de suivre l'évolution de ces sujets pour connaître ceux qui deviendront asthmatiques. Cela donnerait un intérêt pronostique au test à l'acétylcholine.

Enfin, et comme cela a déjà été soulevé (80), on ne peut savoir si une plus grande excitabilité broncho-motrice est la cause de l'obstruction bronchique ou si celle-ci entraîne secondairement un effet plus important de l'hyper-réactivité.

C - Nous insisterons peu sur les résultats obtenus dans le groupe des "asthmatiques". Il faut noter cependant que, dans notre population, il existe un lien entre l'ancienneté de l'asthme et l'hyperexcitabilité bronchique. Ce point, déjà noté en 1955 par TIFFENEAU (82) a été également montré ultérieurement par certains auteurs (I ; I8 ; 59) alors que d'autres ne l'ont pas retrouvé (47).

L'étude comparative de malades "divers", ni "asthmatiques" ni "bronchitiques", confirme le rôle de la diminution du V.E.M.S. Les quelques malades de ce groupe qui réagissent rapidement (entre 15 et 60 mcg.) sont le plus souvent des sujets à un stade avancé de leur maladie ; 8 d'entre eux sur 13 sont d'anciens tuberculeux et il n'est pas étonnant que leur **réactivité** soit accrue (2 ; 48). Il a même été signalé des tests positifs chez des sujets normaux, immédiatement après une infection des voies aériennes supérieures (39 ; 66).

L'étude de ces malades "divers" est intéressante, car l'âge, l'existence d'une toux chronique avec ou sans expectoration intermittente, les antécédents allergiques personnels ou familiaux y apparaissent comme des facteurs liés à l'excitabilité bronchique, alors que ces mêmes facteurs n'apparaissaient pas chez les "asthmatiques" et chez les "bronchitiques".

L'âge n'est peut-être qu'un facteur secondaire, qui s'efface chez les "asthmatiques" et chez les "bronchitiques" ; ceux-ci en particulier sont en moyenne plus âgés, et la dispersion est plus faible que dans les groupes A et D.

Il semble logique que le facteur "allergie" n'apparaisse pas chez les asthmatiques. En raison de la fréquence des antécédents allergiques chez ces malades, ce facteur doit être étouffé et ne peut plus être mis en évidence. Il est plus surprenant qu'il n'ait pu ressortir chez les "bronchitiques". Le rôle du facteur "toux chronique avec ou sans expectoration intermittente" nous paraît avoir quelque intérêt. Ces malades sont peut-être des "bronchitiques" en puissance ou vus au tout début de leur maladie. Il serait intéressant de les suivre pour voir si la maladie se confirmera. Cependant, beaucoup d'entre eux sont uniquement des touseurs et ceci depuis plusieurs dizaines d'années ; l'évolution éventuelle vers la "bronchite" peut donc être très lente. Si ce point se confirmait, il pourrait être un argument pour penser que l'hyperexcitabilité bronchique est antérieure à la maladie. Mais ceci est discutable puisque tout repose sur la définition adoptée pour la "bronchite".

III - COMPARAISON DE NOS RESULTATS AVEC CEUX RAPPORTES DANS LA LITTERATURE.

A - Cette comparaison est difficile, car

I - Les techniques utilisées pour le test à l'acétylcholine sont différentes suivant les laboratoires.

Le produit utilisé est différent et certains utilisent les aérosols d'histamine (II ; 40) ou l'injection d'histamine ou d'acétyl β méthylcholine (39).

Du penthonium est parfois donné avant l'épreuve (23), mais souvent celle-ci est faite sans ganglioplégique et la toux peut être un facteur de mauvaise exécution.

Les concentrations des solutions sont également différentes et la même dose peut être administrée à partir de solutions différentes suivant les laboratoires.

L'appareillage utilisé n'est pas comparable et le rôle des aérosoliseurs sur la taille des particules a été souligné (25)

DRUTEL (29), SADOUL (65 ; 74) DE VRIES (98), utilisent un test qualitatif, CHARPIN (23 ; 37), MILOCHEVITCH (47), un test quantitatif selon la méthode de TIFFENEAU (87 ; 100), mais les doses administrées sont différentes suivant les auteurs.

La positivité du test est également jugée différemment : le plus souvent, elle est basée sur les modifications du V.E.M.S., mais la baisse minimale adoptée pour conclure à la positivité est de 10 % (MILOCHEVITCH, SADOUL, DE VRIES), 15 % (FELARCA) ou 20 % (BROCARD, DRUTEL, PANZANI), voire 25 % (AMIOT), où est chiffrée en valeur absolue (KLEIN). PANZANI, PARMEGGIONI et DE VRIES se basent sur la modification de la capacité vitale (61 ; 62 ; 98). Quelques auteurs enfin utilisent d'autres méthodes que la spirométrie pour apprécier la broncho-constriction provoquée, par exemple les modifications de la pression oesophagienne (40).

2 - La classification des malades et les critères diagnostiques sont différents.

La définition de l'"asthme" est parfois un peu différente et les malades présentant des crises de dyspnée paroxystique sont étudiés avec les sujets ne présentant que des "équivalents asthmatiques". L'"asthme" est accompagné ou non d'expectoration chronique.

La définition de la "bronchite", lorsqu'elle est précisée, est également différente et parfois l'expectoration est plus ancienne que dans notre définition (3 ; 7).

Enfin, la gravité du trouble ventilatoire des malades est également variable et certains travaux (67) concernent des sujets sélectionnés à trouble ventilatoire modéré.

B - Malgré ces divergences, il est possible de comparer certains résultats :

Nous n'insisterons pas sur ceux concernant les "asthmatiques" ; leur hyperexcitabilité est bien connue et retrouvée par tous.

Les travaux concernant la "bronchite" sont moins nombreux:

- BROCARD et coll. (17), en 1957, constatent que chez 49 broncho-pneumopathiques chroniques, dont certains sont asthmatiques, le test est positif dans 65 p. cent des cas (test qualitatif, la dose maximale administrée est d'environ 800 mcg., le V.E.M.S. doit être diminué de 20 % pour affirmer la positivité).
- SADOUL et coll., en 1957 (69), notent que 88 p. cent des bronchitiques chroniques avec dyspnée permanente sont positifs et, en 1959 (70), que 62 p. cent des toussseurs simples sont positifs (méthode qualitative).
- TIFFENEAU (94), en 1960, constate que l'excitabilité broncho-motrice est souvent accrue (de l'ordre de quelques

centaines de microgrammes) dans les insuffisances respiratoires relevant de pneumopathies chroniques, mais que, contrairement à ce que l'on constate dans l'asthme, l'hyperexcitabilité broncho-motrice n'est pas un critère constant des pneumopathies chroniques et le degré de celles-ci est sans relation avec celui de l'hyperexcitabilité.

- BOUF, en 1961, dans sa thèse (10), compare des asthmatiques à un groupe témoin composé de 17 hommes bronchitiques chroniques :

- . 12 p. cent d'entre eux réagissent à l'inhalation d'une solution au 1/1.000.000 pendant 3 minutes (environ 3 mcg.) ;
- . 53 p. cent réagissent pour la solution au 1/10.000 administrée pendant 1 minute (50 mcg.).
- . 23 p. cent ne sont positifs qu'avec une solution au 1/100 inhalée pendant 30 secondes (2.500 mcg.) ;
- . 12 p. cent seulement ne réagissent pas malgré l'administration des trois doses précédentes.

- MINETTE, en 1962 (52), étudie les sujets pneumoconiotiques et bronchitiques chroniques hospitalisés. Le test est positif chez 68 p. cent d'entre eux, alors qu'il ne l'est que dans 33 p. cent des cas si l'on considère les pneumoconiotiques sans plaintes ni signes objectifs de bronchite. Il trouve d'autre part une liaison statistique entre le test à l'acétylcholine et les altérations spirométriques, alors qu'il n'y a pas de dépendance entre ce test et les réactions allergiques cutanées (poussières, pollens, moisissures).

En 1964 (54), l'administration d'une dose de 1,6 mg. d'acétylcholine chez 408 bronchitiques entraîne une réaction positive chez 239 d'entre eux. Il n'est pas retrouvé de relation entre la réaction à l'acétylcholine et le tabagisme, les tests cutanés, le V.E.M.S. de départ.

- DRUTEL et Coll., en 1963 (29), retrouvent un test positif chez 20 p. cent des individus porteurs d'affections broncho-pulmonaires chroniques, alors qu'il est négatif seulement chez 10 p. cent des asthmatiques.
- BIRATH, en 1964 (9), constate, chez 64 sujets bronchitiques, dont le degré d'obstruction est variable, que les malades réagissent plus souvent aux faibles doses si le V.E.M.S. de départ est très diminué.
- CHARPIN et Coll. (22), examinant 132 bronchitiques avec ou sans asthme, trouvent que :
 - . 15 sujets réagissent aux doses inférieures ou égales à 80 mcg. ;
 - . 42 sujets réagissent entre 80 et 1600 mcg. ;
 - . 32 sujets réagissent entre 1600 et 24.000 mcg. ;
 - . 45 sujets ont un test négatif à 24.000 mcg. ;et qu'avec quelques exceptions, il y a correspondance entre les doses liminaires basses (< 1600 mcg.) et l'existence de crises d'asthme cliniques.
- GALY et Coll. (33) pensent que l'hypersensibilité cholinergique qui se rencontre dans la plupart des bronchopneumopathies chroniques et même chez les touseurs simples avec un tracé spirométrique entièrement normal ne veut pas dire qu'il faille considérer ces malades comme des asthmatiques.

D'autre part, chez les bronchorrhéiques, la proportion de sujets réagissant à l'acétylcholine augmente parallèlement à l'importance du syndrome ventilatoire obstructif.
- ARDISON, en 1963 (3), trouve que :
 - . lorsque le V.E.M.S. est supérieur à 1,500 l., la dose Seuil est élevée (≥ 6000 mcg.) ;
 - . lorsque le V.E.M.S. est inférieur à 1 litre, cette dose est basse, de l'ordre de 30 à 60 mcg.

- BARIETY et Coll., la même année (7), étudient des malades à la fois bronchitiques et asthmatiques, l'asthme étant postérieur à la bronchite. La dose liminaire d'acétylcholine est alors comparable à celle trouvée dans l'asthme pur, en particulier pour les sujets ayant des crises fréquentes.
- KNOL, dans sa thèse, en 1965 (40), examine des enfants qui présentent une toux avec expectoration chronique sans cause spécifique et trouve une corrélation entre le seuil d'acétylcholine et l'âge d'une part (les enfants les plus âgés ayant une hyperexcitabilité bronchique majorée), la diminution du V.E.M.S. d'autre part.
Les enfants ayant un "asthme" seul et un "asthme" associé à une "bronchite chronique" ont une hyper-réactivité comparable.
- SIMONSONN (80) confirme la fréquence des réactions positives chez 58 bronchitiques, la réaction étant d'autant plus rapide que le trouble ventilatoire obstructif de départ est plus sévère.
- AMIOT, dans sa thèse, en 1967 (2), retrouve une réaction positive chez 17 p. cent de bronchitiques chroniques (test qualitatif, le V.E.M.S. devant être abaissé d'au moins 20 % pour affirmer la positivité), les réactions positives étant plus fréquentes chez les malades dyspnéiques.

Tous les résultats confirment la fréquence des réactions positives chez les bronchitiques chroniques ; le rôle de la diminution du V.E.M.S. est également noté par certains auteurs.

Résultats obtenus antérieurement dans le laboratoire :

- En 1958, une étude portant sur 102 bronchorrhéiques hospitalisés, avec ou sans dyspnée paroxystique (méthode qualitative), montre que 55 p. cent des sujets ayant un trouble ventilatoire modéré et 73 p. cent des malades à trouble ventilatoire sévère, présentent une hyperexcitabilité bronchique.
- En 1961, le test à l'acétylcholine pratiqué par une méthode qualitative chez 202 bronchorrhéiques avec ou sans crises de dyspnée paroxystique et 200 sujets "témoins", montre que 55 p. cent des sujets "cracheurs" mais n'ayant jamais eu de crise de dyspnée paroxystique et 77 p. cent des sujets "témoins" sont négatifs.

Ces pourcentages sont un peu différents de ceux rapportés au chapitre II, où 29 p. cent des "bronchitiques" sont négatifs à 1200 mcg. et 11,5 p. cent à 6000 mcg. De même, dans le groupe témoin, nous avons obtenu 50 p. cent de sujets négatifs à 1200 mcg. et 37 p. cent négatifs à 6000 mcg.

Ceci semble montrer que le test "dosé" augmente les réponses positives. La technique est peut-être responsable de ces différences, car la prise de l'aérosol en méthode qualitative est parfois longue (jusqu'à 4 minutes) et un grand nombre de particules doivent être rejetées à l'expiration.

- La comparaison avec les résultats rapportés en 1964 au symposium de Groningen (15) est plus facile, car le test utilisé alors était dosé et ne différait de l'actuel que par l'importance de la première dose administrée, qui était de 150 mcg., puis 300 mcg., 600 mcg.,

I.000 mcg., I.500 mcg., 3.000 mcg., 6.000 mcg. 9.000 mcg.

Dans ce travail, les sujets sont répartis en :

- . "asthmatiques" purs (I3 malades)
- . "asthmatiques" avec "bronchite" (23 malades)
- . "bronchitiques" purs (24 malades)
- . témoins (I6 malades),

(la définition de l'"asthme" et de la "bronchite" étant celle adoptée au chapitre I).

Dans le groupe des "bronchitiques" purs,

- . II (46 p. cent) réagissent aux doses comprises entre I50 et 600 mcg.
- . 7 (29 p. cent) réagissent aux doses comprises entre I.000 et 6.000 mcg. ;
- . 6 (25 p. cent) ne réagissent qu'à 9.000 mcg. ou restent négatifs à cette dose.

Les 46 p. cent réagissant pour les doses comprises entre I50 et 600 mcg. correspondent, dans notre travail, aux 27 p. cent réagissant de I5 à 60 mcg. et 34 p. cent réagissant de I50 à 600 mcg., soit à 6I p. cent des malades ; ces deux pourcentages ne diffèrent pas significativement et les résultats sont donc concordants.

Il n'avait pas alors été possible de mettre en évidence un lien entre la dose seuil et le diagnostic clinique : les malades "asthmatiques", "bronchitiques" et les sujets présentant à la fois ces 2 pathologies, ne diffèraient pas significativement quant à la dose seuil d'acétylcholine. Seuls les témoins avaient une hyperexcitabilité bronchique significativement plus faible.

L'hypothèse soulevée alors que la première dose d'aérosol (I50 mcg.) était trop forte et que ceci empêchait de différencier les sujets avec ou sans crises de dyspnée paroxystique se révèle donc exacte.

IV - SIGNIFICATION DU TEST A L'ACÉTYLCHOLINE - Conclusions pratiques.

Si certains auteurs (39) admettent que le test à l'acétylcholine ne permet pas de différencier l'asthme et la bronchite, d'autres lui donnent une signification diagnostique (37 ; 65 ; 100) ou pronostique (23 ; 37 ; 100) dans la maladie asthmatique.

Quelques-uns (12 ; 48 ; 51) pensent qu'il peut être de quelque utilité dans les expertises et qu'il peut aider à apprécier l'incapacité de travail.

Nous pensons que ce test peut, dans certains cas, avoir un intérêt diagnostique et que d'autres études pourraient apporter des indications sur l'étiologie de la bronchite chronique.

Le test à l'acétylcholine peut apporter un argument pour étayer le diagnostic d'asthme, lorsque celui-ci est cliniquement douteux, à la condition que les valeurs spirométriques soient normales ou peu diminuées lorsque le test est pratiqué - une franche hyperexcitabilité (positivité entre 15 et 60 mcg.) est alors très en faveur d'un asthme. Ces cas sont cependant assez rares et il semble qu'une réaction plus tardive (à partir de 150 mcg.) ne soit pas suffisamment spécifique pour autoriser une conclusion diagnostique.

Le test à l'acétylcholine a peut-être une valeur pronostique. Il semble qu'une étude prospective portant sur des malades "bronchitiques" sans "asthme" et recherchant si les sujets à forte hyperexcitabilité voient plus fréquemment leur maladie se compliquer de crises de dyspnée paroxystique, pourrait avoir quelque intérêt.

Nous avons vu que l'hyperexcitabilité était liée à la gravité du trouble ventilatoire. Chez nos malades bronchitiques, ce trouble était d'importance variée. Il est possible que ce

facteur soit prédominant et ait empêché de mettre en évidence d'autres facteurs étiologiques. Il serait peut-être intéressant d'étudier un groupe homogène de bronchitiques, à trouble ventilatoire de gravité moyenne (V.E.M.S. diminué de 30 à 40 % par rapport aux valeurs théoriques) et rechercher à nouveau si l'hyperexcitabilité est liée à certains facteurs étiologiques (âge, ancienneté et importance de l'expectoration, antécédents allergiques, tabagisme).

En définitive

Le test à l'acétylcholine nous semble n'avoir qu'exceptionnellement un intérêt pratique. La réaction est liée essentiellement à l'importance du trouble ventilatoire et, lorsque celui-ci est suffisamment sévère, rien ne permet de différencier les "asthmatiques" des "bronchitiques" et même des autres pathologies respiratoires.

Bien souvent, un interrogatoire soigneux, l'examen clinique et le spirogramme permettent de prévoir l'hyperexcitabilité broncho-motrice des malades.

Dans tous les cas, il est indispensable de commencer ce test par de faibles doses d'Acétylcholine (15, 30, 60 mcg.) et de le faire en période de stabilité clinique.

Ce test reste cependant utile pour connaître le rapport :
D_L acétylcholine nécessaire pour entreprendre une désensibilisation (IOI).
D_L allergène

C O N C L U S I O N S

C O N C L U S I O N S

Ce travail a été entrepris dans le but de rechercher si le degré d'hyperexcitabilité broncho-motrice des sujets "bronchitiques chroniques" (malades présentant une toux avec expectoration pendant au moins 3 mois par an, depuis au moins 2 ans, avec ou sans pathologie broncho-pulmonaire associée) était lié à certains facteurs étiologiques.

Pour cela, 97 malades ont été étudiés et comparés à 80 "asthmatiques" (sujets présentant des crises de dyspnée paroxysmique, avec ou sans "bronchite") et 116 "divers" (sujets présentant différentes pathologies, sans "asthme" ni "bronchite"), la répartition ayant été faite d'après les réponses à un questionnaire standard.

L'hyperexcitabilité broncho-motrice a été estimée par un test à l'acétylcholine utilisant des doses croissantes d'aérosol (15, 30, 60, 150, 300, 600, 1200, 6000 microgrammes). La positivité du test a été jugée sur la diminution du V.E.M.S., celui-ci devant s'abaisser d'au moins 10 p. cent par rapport au chiffre de base obtenu avant la prise de l'aérosol.

Les résultats obtenus ont été classés suivant les doses seuil et suivant différents facteurs (âge, existence ou non d'antécédents allergiques, tabagisme, importance du trouble ventilatoire), puis analysés statistiquement.

Le degré d'excitabilité broncho-motrice est significativement différent selon le diagnostic : celui des "bronchitiques" est plus faible que celui des "asthmatiques", mais plus accentué que celui des "divers".

Les "bronchitiques" se répartissent à peu près également suivant les doses seuil d'acétylcholine :

- . 29,9 p. cent réagissent aux doses comprises entre 15 et 60 mcg. ;
- . 34,1 p. cent entre 150 et 600 mcg. ;
- . 39 p. cent à 1200, 6000 mcg., ou restent négatifs à cette dose.

Au point de vue étiologique, les résultats chez les "bronchitiques" sont décevants.

L'âge, l'association d'une pathologie broncho-pulmonaire ou cardiaque, l'ancienneté de la bronchorrhée, l'existence ou non d'antécédents allergiques, ne semblent pas avoir d'influence sur le degré d'excitabilité ; le tabagisme le majeure peut-être. Le seuil de réaction à l'acétylcholine n'est significativement lié qu'à la gravité du trouble ventilatoire.

Vu, le Président de Thèse :

Vu, le Doyen de la Faculté :

Prof. P. GALY

J.F. CIER
3 mai 1967

Vu, et permis d'imprimer :

Pour le Recteur

Le Président du Conseil de l'Université

J. BRATONNIER
3 mai 1967

B I B L I O G R A P H I E

B I B L I O G R A P H I E

1 - ALDEBERT J.A. -

Etude des variations de la dose liminaire d'acétylcholine chez les asthmatiques en cure à Briançon.
Les Bronches 1966. 16 (4) 227-239.

2 - AMIOT C. -

Le test qualitatif acétyl-cholinique utilisé dans l'exploration de la ventilation pulmonaire. Résultats obtenus dans 1.000 épreuves. Etude critique de la méthode.
Thèse PARIS 1967.

3 - ARDISSON J.L. GRIMAUD Ch., NICOLI M.M. HEUILLET G. -

Renseignements fournis par l'exploration fonctionnelle respiratoire au cours de la bronchite chronique (à propos de 250 observations).
Le Poumon et le Coeur 1965 21 (3) 309-320.

4 - ARIENS E.J. -

Pharmacology of bronchodilating and broncho-constricting drugs.
Bronchitis II 1964. I Vol. Van Gorcum Ed. (Assen, Hollande) 209.

5 - ATLAN G. BRILLE D. -

Rôle d'un facteur bronchique associé, clinique ou latent, dans le mécanisme de l'hypo-ventilation alvéolaire de l'obèse (Intérêt du test à l'acétylcholine).
J. Fr. Med. Chir. Thor. 1966 20 (2) 229-234.

6 - BARIETY M. MILOCHEVITCH R. -

L'exploration fonctionnelle dans les bronchites chroniques.
Bull. Mem. Soc. Hôp. Paris 1964 115 (I) 57-62.

7 - BARIETY M. MILOCHEVITCH R. -

L'excitabilité bronchopulmonaire dans les bronchites chroniques de type spastique.
Le Poumon et le Coeur 1965 2I (3) 245-254.

8 - BASSET G. GEORGES R. TURIAF J. -

L'exploration fonctionnelle respiratoire dans l'asthme et dans l'emphysème diffus.
Rev. Prat. 1965 II bis I.539-I.547.

9 - BIRATH G. -

Discussion. Second symposium international de Groningen
BRONCHITIS II 1964 I Vol. Van Gorcum Ed. (Assen, Hollande).

10 - BOUF G. -

Les tests de provocation dans l'asthme.
Thèse NANCY 1961.

11 - BOUHUYS A. -

Some experiments on bronchoconstriction in man.
in "Functional exploration of the respiratory and cardiovascular system in asthma, emphysema and related disorders"
(STENFERT H.E. KROESE N.V.) Leiden Ed. I Vol. 1961.

12 - BRILLE D. -

L'exploration de la fonction pulmonaire dans le cadre de la médecine du travail.
Arch. Mal. Prof. 1958. 19 (3) 243-252.

13 - BRILLE D., HINGLAIS J.C., HATZFELD C. KOURILSKY R. -

Bronchorrhées chroniques et trouble de ventilation
(Etude spirographique de sujets bronchorrhéiques en médecine hospitalière et en médecine du travail).
J. Fr. Med. Chir. Thor. 1961 15 (1) 125-138.

14 - BRILLE D. HATZFELD C. -

L'exploration de la fonction respiratoire en pratique pneumologique.
Masson Ed. I Vol. 1962 146 p.

15 - BRILLE D. VAST C. ATLAN G. -

Discussion. Second symposium international de Groninger
Bronchitis II 1964. I Vol. Van Gorcum Ed. (Assen, Hollande).

I6 - BROCARD H. RENAUD Cl. DRUTEL P. -

Etude comparée du test à l'acétylcholine et de l'éosinophilie dans le diagnostic biologique de l'asthme.
J. Fr. Med. Chir. Thor. 1955 2 172-180.

I7 - BROCARD H. GRIVAUX M. DRUTEL P. LE DUC M. -

L'apport de l'exploration fonctionnelle pulmonaire dans l'étude des insuffisances respiratoires chroniques primitives.
J. Fr. Med. Chir. Thor. 1957 6 606-616.

I8 - BROCARD H. GRIVAUX M. GALLOUEDEC Ch. -

L'évolution des tests spirographiques dans la maladie asthmatique.
Path. Biol. 1959 7 (3-4) 377-382.

I9 - BRUN J. CASSAN G. KOFMAN J. -

Bronchite chronique et bronchorrhée manifestement consécutives à un emphysème pulmonaire pré-existant.
Le Poumon et le Coeur. 1965 21 (3) 265-277.

20 - CASTILLON DU PERRON M. BECHTEL P. LIOT F. -

Les épreuves pharmacodynamiques en exploration fonctionnelle pulmonaire.
Rev. Prat. 1965 15 (II bis) 1.457-1.465.

21 - CHAPELLE J.M. -

Le tableau spirographique de l'asthmaticque adulte jeune.
Thèse NANCY 1960.

22 - CHARPIN J. ZAFIROPOULO A. AUBERT J. LAURENDEAU O. -

Quelle est la place de l'allergie dans l'étiologie des bronchites chroniques de l'adulte ?
Le Poumon et le Coeur 1964 20 (7) 691-698.

23 - CHARPIN J. GRIMAUD Ch., ZAFIROPOULO A. NICOLI M. FONDARAI J.-

Le test à l'acétylcholine chez les asthmatiques.
J. Fr. Med. Chir. Thor. 1964 18 (3) 331-337.

23 bis - CLAUZEL A.M. -

Recherche de critères biologiques d'allergie chez les malades bronchorrhéiques chroniques. Etude comparative de la sensibilité bronchique envers l'acétylcholine et du pouvoir histaminopexique du sérum.
Thèse PARIS 1963.

24 - COLEBATCH H.J.M. OLSEN C.R. NADEL A. -

Effect of histamine, serotonin and acetylcholine on the peripheral airways.

J. Appl. Physiol. 1966 21 (1) 217-227.

25 - Commission "Bronchite - Emphysème" de la C.E.C.A. -

Standardisation des épreuves pharmacodynamiques.

Etat de la question en matière de tests irritatifs (25 juin 1963).

26 - DAUTREBANDE L. -

L'aérosologie. Technique. Physiologie. Thérapeutique. Hygiène.

Baillièrre Ed. I Vol. 1951 340 p.

27 - DAUTREBANDE L. -

Pneumoconstriction et pneumodilatation expérimentales.

Entr. Physio-Path. Resp. Nancy 1956 2e série 92-105.

28 - DRUTEL P. -

Asthme.

in "L'exploration fonctionnelle pulmonaire" (DENOLIN H. SADOUL P. ORIE N.G.M.).

Ed. Med. Flammarion I Vol. 1964 p. I.137.

29 - DRUTEL P. MOSSE A. -

Etude comparée du test de protection et de l'exploration de la ventilation pulmonaire dans l'asthme.

Sem. Hôp. Paris 1963 39 1900-1904.

30 - DUBOIS DE MONTREYNAUD J.M. -

Les examens fonctionnels respiratoires en pratique courante dans l'asthme.

in "Monographies sur l'allergie" Expansion Scientifique Française 1966.

31 - FELARCA A.B. ITKIN I.H. -

Studies with the quantitative inhalation challenge technique. Curve of dose response to acetyl-beta methylcholine in patients with asthma of known and unknown origin, hay fever subjects, and monatopic volunteers.

J. Allerg. 1966. 37 223-235.

- 31 bis - FREOUR P. CHEVAIS R. FRUCHARD J. SIMON A. SERISE M.,
COUDRAY P. CHANTEGREIL B. -

Les bronchorrhées purulentes chroniques de l'enfant.
Etude allergologique et pharmacodynamique.
J. Fr. Med. Chir. Thor. 1959 349-361.

- 32 - GALLOUEDEC C. -

Evolution des tests spirographiques dans l'asthme.
Thèse PARIS 1958.

- 33 - GALY P. PERRIN L.F. -

Bronchites chroniques.
in "L'exploration fonctionnelle pulmonaire" (DENOLIN
H. SADOUL P. ORIE N.G.M.).
Ed. Med. Flammarion I Vol. 1964. I.031-I.042.

- 34 - GARCELON J. -

Intérêt des tests par aérosols avec contrôle spiropneumographique en pratique allergologique.
Thèse PARIS 1963.

- 35 - GENEVRIER R. -

La sensibilité acétylcholinique et allergénique des
asthmatiques.
Europa Medica 1963 2 137-140.

- 36 - GERMOUTY J. -

La fonction respiratoire. Exploration et physio-pathologie.
Ed. Laboratoires Diamant I Vol. 1963 226 p.

- 37 - GRIMAUD Ch DUMON G. CHARPIN J. ZAFIROPOULO A. NICOLI M. -

Valeur diagnostique et pronostique du test quantitatif à l'acétylcholine.
Marseille Médical 1962 12 I.031-I.035.

- 38 - ITKIN I.H. ANAND S. YAU M. MIDDLEBROCK G. -

Quantitative inhalation challenge in allergic asthma.
The Journal of Allergy. 1963. 34 (2) 97-106.

- 39 - KLEIN R.C. SALVAGGIO J.E. -

Nonspecificity of the bronchoconstriction effect of
histamine and acetyl-beta methylcholine in patients
with obstructive airway disease.
J. Allerg. 1966 37 158-168.

40 - KNOL K. -

Een Klinisch in epidemiologisch onderzoek naar de betekenis van bronchiale hyperreactiviteit bij kinderen met chronische aspecifieke respiratoire aandoeningen.

Thèse GRONINGEN (Hollande) 1965.

41 - KOURILSKY R. BRILLE D. DECROIX G. HATZFELD C. KOURILSKY S. DESAUTELS D. HINGLAIS J.C. HUREZ D. WITCHITZ S. -

Bronchorrhées chroniques et troubles de ventilation
J. Fr. Med. Chir. Thor. 1958 12 (3) 249-272.

42 - KOURILSKY R. BRILLE D. HATTE J. CARTON J. HINGLAIS J.C. -

Enquête sur l'étiologie et la prophylaxie de la bronchite chronique et de l'emphysème pulmonaire.

Ed. Caisse Régionale de Sécurité Sociale de Paris
1966 I Vol. 269 p.

43 - LAPLANCHE C. -

L'intérêt respectif des différents examens complémentaires dans l'asthme.

Presse Médicale 1955 63 (41) 863-865.

44 - LAVENNE F. -

Silicose et autres pneumoconioses.

in "L'exploration fonctionnelle pulmonaire" (DENOLIN H. SADOUL P. ORIE N.G.M.)

Ed. Med. Flammarion I Vol. 1964 p. I.071.

45 - LEWINSOHN H.C. CAPEL L.H. SMART J. -

Change in forced expiratory volumes throughout the day
Brit. Med. J. 1960 I 462-464.

46 - MILOCHEVITCH R. -

Etude pharmacodynamique et allergique du poumon dans l'asthme de l'adulte.

Intérêt des tests spirométriques quantitatifs.

Bull. et Mém. Soc. Med. Hôp. Paris 1963 114 (8) 645-650.

47 - MILOCHEVITCH R. -

Les tests de provocation par inhalation dans l'asthme (à propos de 148 patients testés).

Bull. Soc. Med. Hôp. Paris 1965 116 (10) 949-957.

48 - MINET J. FONTAN M. BONDUELLE A. -

Pneumoconiose du mineur et aérosols (l'exploration fonctionnelle respiratoire. Le problème de l'indemnisation).
Presse Médicale 1947 34 389-391.

49 - MINETTE A. VAN WYMEERSCH L. -

Action des poussières et d'agents pharmacodynamiques sur la fonction respiratoire. 6e partie : Résultats des aérosols d'acétylcholine dans un groupe de 182 houilleurs. (Communication).
Institut d'Hygiène des Mines - Hasselt - 1958 13 155-184.

50 - MINETTE A. VAN WYMEERSCH L. GIELEN E. DEGUELDRE G. BELAYEW D.

Etude expérimentale de la fonction respiratoire au cours d'efforts en présence de poussières de mines de charbon. Comparaison de la sensibilité bronchique aux poussières et à l'acétylcholine.
Rev. Inst. Hyg. Mines - Hasselt - 1961 16 (1) 21 - 33.

51 - MINETTE A. -

Influence des poussières de mines de charbon sur la fonction respiratoire.
Etude expérimentale en chambre à poussières. Comparaison de la sensibilité bronchique aux poussières et à l'acétylcholine.
Lille Médical 1962 7 (1) 32-38.

52 - MINETTE A. LAVENNE F. -

Considérations sur les indications des tests à l'acétylcholine au cours de la pneumoconiose chez les houilleurs de charbon.
Internationale Staublungentagung - Munster - (3 avril 1962).

53 - MINETTE A. -

Commission "Bronchite - Emphyssème" de la C.E.C.A.. -
Exposé introductif sur les épreuves pharmacodynamiques Nancy (24 septembre 1962).

54 - MINETTE A. -

Discussion. Second symposium international de Groningen.
Bronchitis II 1964. I Vol. Van Gorcum Ed. (Assen, Hollande).

55 - MINETTE A. BRUNINX M. -

Contribution à la standardisation des tests pharmacodynamiques broncho-dilatateurs.
Rev. Inst. Hyg. Mines 1966 21 (3) 171-193.

56 - NADEL J.A. -

Structure function relationships in the airways : bronchoconstriction mediated via vagus nerves or bronchial arteris ; peripheral lung constriction mediated via pulmonary arteries.
Medicina Thoracalis 1965 2 231-242.

57 - OLIVIER H.R. -

A propos de la mesure dans la maladie asthmatique des bronchoconstrictions et des bronchodilatations provoquées.
Presse Médicale 1959 67 (21) p. 864.

58 - OLIVIER H.R. BINDA Th. -

The notion of quantity of movement in functional studies asthmatics in "comptes rendus de l'Académie Européenne d'Allergie : Functional exploration of the respiratory and cardiovascular system in asthma, emphysema and related disorders" (STENFERT H.E. KROESE N.V.).
Leiden Ed. I Vol. 1961.

59 - ORIE N.G.M. BOOI-NOORD R. DE VRIES K. -

Les réactions des voies aériennes chez les asthmatiques et les sujets sains sous l'influence de substances rétrécissant ou dilatant les bronches.
Les Bronches 1959 2 71-83.

60 - ORIE N.G.M. -

Pharmacodynamie des poumons et de l'arbre bronchique.
in "L'exploration fonctionnelle pulmonaire" (DENOLIN H. SADOUL P. ORIE N.G.M.)
Ed. Med. Flammarion I Vol. 1964 344-361.

61 - PANKANI R. -

Diagnostic biologique des asthmes mineurs et atypiques et test de la dyspnée provoquée par l'acétylcholine.
J. Fr. Med. Chir. Thor. 1953 7 691-695.

62 - PARMEGGIANI L. PINEROLO DE SEPTIS A. -

Observations sur l'évaluation de l'insuffisance respiratoire suivant la méthode des aérosols broncho-dynamiques selon TIFFENEAU.
Presse Médicale 1951 59 (2) 23-25.

63 - PATIGNY J. MINETTE A. -

L'analyse de variance appliquée à l'interprétation statistique de tests broncho-dilatateurs répétés.
Rev. Inst. Hyg. Mines 1964 19 102-117.

64 - PELLISSIER L. -

Les examens fonctionnels respiratoires en médecine pratique journalière.
Gazette Médicale 1961 68 I.275-I.285.

65 - PHA M Q.T. CAMPAN L. BROUSSARD G. LACOSTE J. SADOUL P. -

Difficultés des tests de provocation dans l'asthme.
Les Bronches 16 (4) 288-293.

66 - PILLOT P. GRAIMPREY J. SADOUL P. -

Précision des méthodes utilisées pour l'étude de la ventilation pulmonaire.
Rev. Fr. Et. Clin. Biol. 1956 I 817-818.

67 - PLANCEL F. -

Les tests de provocation à l'acétylcholine dans le bilan fonctionnel des insuffisants respiratoires chroniques.
Thèse BORDEAUX 1965.

67 bis - ROSSIGNOL G. STEFANINI F. -

Etude de l'excitabilité acétylcholinique des bronches chez 100 tuberculeux.
Rev. Tuberc. 1958 634-635.

68 - SADOUL P. GRAIMPREY J. -

Intérêt des tests ventilatoires simples dans le diagnostic de l'emphysème pulmonaire.
J. Fr. Med. Chir. Thor. 1957 2 163-168.

69 - SADOUL P. IETZ J. SAUNIER C. -

Intérêt des épreuves fonctionnelles dans le diagnostic et le traitement des bronchites chroniques.
J. Fr. Med. Chir. Thor. 1957. II 664-680.

70 - SADOUL P. SAUNIER C. -

Aspects spiromographiques des bronchites chroniques.
Presse Médicale 1959 67 p. I.741.

71 - SADOUL P. BLOCH F. SAUNIER C. -

Intérêt et limites de l'exploration fonctionnelle
pulmonaire et des autres tests biologiques dans l'ex-
pertise de l'asthmatique jeune.
Rev. Med. Nancy 1960 85 435-448.

72 - SADOUL P. SAUNIER C. COLLOMBIER N. -

Spirographie patterns of asthma in young men.
in "comptes rendus de l'Académie Européenne d'Aller-
gie" (STENFERT H.E. KROESE N.V.).
Leiden Ed. I Vol. 1961.

73 - SADOUL P. PHAM Q.T. -

Etude de l'étiologie, des facteurs prédisposants, de
la fréquence et de l'évolution de la bronchite chro-
nique selon les conditions de travail.
Rapport d'activité (du 1^{er} janvier 1961 au 30 juin
1961).

74 - SADOUL P. LAMY P. SAUNIER C. MARTIN M.T. BOUF G. -

Tests de provocation chez l'asthmatique.
Ann. Med. Nancy 1962.

75 - SADOUL P. -

Définition et limites de la bronchite chronique.
Rev. Prat. 1963. 32 3.813-3.822.

76 - SAUNIER C. COLLOMBIER N. LACOSTE J. SADOUL P. -

Aspects spirographiques de l'asthme aux différents
âges de la vie.
J. Fr. Med. Chir. Thor. 1961 I 99-II2.

77 - SCHWARTZ D. -

Méthodes statistiques à l'usage des médecins et des
biologistes.
Ed. Med. Flammarion I Vol. 1963 290 p.

78 - SIMONIN P. GIARAD J. -

Place de la spirométrie dans l'étude de la fonction
respiratoire.
Sem. Hôp. Paris 1954 30 352-363.

79 - SIMONIN P. GIRARD J. DRUTEL P. -

Action des substances cholinergiques et adrénergiques
sur la ventilation pulmonaire. Etude des variations
pulmonaires chez les sujets asthmatiques porteurs d'un
pneumothorax intra-pleural souple.
J. Fr. Med. Chir. Thor. 1955 I 82-87.

80 - SIMONSSON B.G. -

Bronchial reactivity to inhaled acetylcholine
Acta Allerg. 1965 20 325-348.

81 - TAMMELING G.J. GOEI J.T. DE VRIES K. -

Objective assessment of bronchial obstruction caused
by histamine inhalation.
Proceedings of the Tuberculosis Research Council
1961 48.

82 - TIFFENEAU R. -

L'hyperexcitabilité acétylcholinique du poumon. Cri-
tère physio-pharmacodynamique de la maladie asthma-
tique.
Presse Médicale 1955 63 (2) p. 227.

83 - TIFFENEAU R. -

Evaluation du degré de l'asthme par une épreuve phar-
macodynamique. La mesure de l'excitabilité acétylcho-
linique du poumon.
Annales de Médecine 1955 6. p. 582.

84 - TIFFENEAU R. -

L'épreuve de la toux acétylcholinique, critère de
l'excitabilité pathologique des terminaisons sensi-
tives du poumon.
La Semaine des Hôpitaux 1955.

85 - TIFFENEAU R. -

Examen pulmonaire de l'asthmatique. Dédutions diag-
nostiques, pronostiques et thérapeutiques.
Masson Ed. I Vol. 1957 245 p.

86 - TIFFENEAU R. -

Hypersensibilité allergénique pulmonaire de l'asthma-
tique. Mesure. Caractères. Causes.
J. Fr. Med. Chir. Thor. 1957 II 142-159.

87 - TIFFENEAU R. -

Recherches pharmacodynamiques sur l'hypersensibilité
cholinergique pulmonaire de l'asthmatique. Mesures.
Caractères. Causes.
Ann. Rech. Med. 1957.

88 - TIFFENEAU R. -

Pharmacodynamie du poumon asthmatique.
Pathol. Biol. 1958 6 (5) 421-447.

89 - TIFFENEAU R. -

L'hyperexcitabilité des terminaisons sensibles pulmonaires de l'asthmatique. Mesures. Caractères. Causes. Son rôle en tant que facteur asthmagène réflexe. Presse Médicale 1958 54 p. 1.250.

90 - TIFFENEAU R. -

Conséquence habituelle de l'allergie pulmonaire, l'hyperexcitabilité bronchomotrice est la cause de l'asthme.
Bull. Acad. Nat. Med. 1959 5 p. 136.

91 - TIFFENEAU R. -

Hyperexcitabilité bronchomotrice de l'asthmatique, séquelle des agressions broncho-constrictives allergiques.
Acta allergologica. 1959 14 416-432.

92 - TIFFENEAU R. -

De l'allergie pulmonaire à l'hyperexcitabilité bronchomotrice de l'asthmatique.
Presse Médicale 1959 54 2.017-2.019.

93 - TIFFENEAU R. -

Recherches sur l'intensité des stimuli broncho-constrictifs asthmogènes.
Medicina Experimentalis 1959 4 201-206.

94 - TIFFENEAU R. -

Asthme et emphysème - Définitions. Mesures. Relations.
Intern. Arch. Allerg. Appl. Immunology 1960 6.

95 - TIFFENEAU R. -

Stimuli bronchoconstrictifs asthmagènes, intensité et fréquence.
Sem. Hôp. 1960 38-39 p. 2159.

96 - TOURAINE R. CHASSARD A. CHAVANIS P. -

Les tests d'inhalation dans l'étude spirométrique de l'asthme.
Rev. Lyon Med. 1964 13 (4) 201-206.

- 97 - DE VRIES K. BOOIJ-NOORD M. GOEI J.T. GROBLER N.J. SLUITER H.J. TAMMELING G.J. ORIE N.G.M. -

Hyperreactivity of the bronchial tree to drugs, chemical and physical agents.

Bronchitis II I Vol. 1964 p. 167.

- 98 - DE VRIES K. ORIE N.G.M. GOEI J.T. BOOIJ-NOORD R. ZUIDERWEG A. -

La bronchite chronique chez les maladies non professionnelles.

Les bronches 1963 13 263-277.

- 99 - WOLFROMM R. DENIS J. -

Le poumon, organe de choc dans l'asthme allergique.

Gazette Médicale 1962 69 2.161-2.170.

- 100 - ZAFIROPOULO A. GRIMAUD Ch. NICOLI M. CHARPIN J. -

Valeur diagnostique et pronostique du test à l'acétylcholine dans l'asthme bronchique.

Les Bronches 1966 16 (4) 254-261.

- 101 - DOMINJON - MONNIER F., CARTON J., BUFFE D., BURTIN P., BRILLE D., KOURILSKY R. -

Etude comparative des seuils de réactions cutanées et ventilatoires à la poussière de maison et de leur intérêt diagnostique.

Rev. Fr. Allergie 1961 - 3 - 161-173.



EDITIONS
40 R. Pascal
PARIS 13°
TELEPHONE
535: 18-93
535: 18-62